

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

კახა მჭედლიშვილი

მკერდის სიმსივნის საწინააღმდეგო თანამედროვე  
იმუნოთერაპია და ბიოტექნოლოგიური მიდგომები

**Modern immunotherapy and biotechnological approaches for  
the treatment of breast cancer**

ბიოლოგია

თანაავტორი: ნინო ლელაძე

ნაშრომის ხელმძღვანელი:

ბ.მ.დ. ასოცირებული პროფესორი ნუნუ მიცკევიჩი

თბილისი

2017 წ.

## ტერმინთა განმარტება

DC - დენდრიტული უჯრედი

Treg - რეგულატორული T ლიმფოციტი

Tc - ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტი

Th - დამხმარე T ლიმფოციტი

CD – უჯრედის დიფერენცირების მარკერი

MHC – მთავარი ჰისტოშეთავსებულობის კომპლექსი

CTLA4 - ციტოტოქსიკურ T ლიმფოციტთან ასოცირებული ანტიგენი 4

ილ - ინტერლეიკინი

მნწ - მაგნიტური ნანონაწილაკი

## შინაარსი

1.	შესავალი	4
2.	ლიტერატურის მიმოხილვა	5
1.	მკერდის სიმსივნე	5
2.	სიმსივნის იმუნოთერაპია	9
3.	ანტიმსივნური იმუნური პასუხის მექანიზმები	12
4.	დენდრიტული უჯრედები	14
5.	ანტიმსივნური იმუნური პასუხი და მონაწილე ეფექტორული უჯრედების დახასიათება	18
6.	NK უჯრედების ზოგადი დახასიათება	24
7.	T უჯრედის ზოგადი დახასიათება	25
8.	T რეგულატორები	26
9.	სიმსივნის ანტიგენები	27
10.	CD8+ T უჯრედები და ანტიმსივნური იმუნიტეტი	28
11.	CD4+ T უჯრედები, მათი როლი ანტიმსივნურ იმუნიტეტში	29
12.	MHC II კლასი და იმუნოთერაპია	29
13.	MHC II კლასის აფრეგულაცია	30
3.	ნანოტექნოლოგიები	31
1.	მაგნიტური ნანონაწილაკები	31
2.	ოქროს ნანონაწილაკები - „კვადრაპეპტიკა“	32
4.	დასკვნა	35
5.	გამოყენებული ლიტერატურა	36

# 1. შესავალი

ონკოლოგიური დაავადებები თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე აქტუალური პრობლემაა. ავთვისებიანი სიმსივნეები სიკვდილობის მაჩვენებლებით მსოფლიოში მეორე ადგილზეა. სამწუხაროდ ონკოლოგიის სფეროში კვლავ აღინიშნება დაავადებების სიხშირის ზრდის ტენდენცია. ბოლო მონაცემებით, ყოველწლიურად ვლინდება ონკოლოგიური დაავადების 9 მილიონი ახალი შემთხვევა, ხოლო მსოფლიოში ონკოლოგიური დაავადებით აღრიცხვაზე მყოფ ადამიანთა რიცხვი მთლიანად შეადგენს 60 მილიონს.

ონკოლოგიაში სადღეისო მიღწევები იძლევა გარკვეულ ეფექტური მკურნალობის საშუალებებს, თუმცა ძირითადი აქცენტი კეთდება პაციენტების სიცოცხლის გახანგრძლივებაზე და არა სრულ განკურნებაზე. ონკოლოგიური დაავადებების მკურნალობა რთული და ხანგრძლივი პროცესია. არსებული მიღწევები ვერ იძლევა ეფექტური მკურნალობის საშუალებას ძლიერი გვერდითი მოვლენების გარეშე. ამიტომ საჭიროა ახალი მიდგომების მოფიქრება და არსებული მეთოდების დახვეწა.

იმუნომოდულაცია ერთერთია იმ მრავალ მეთოდს შორის, რომელიც თანამედროვე მედიცინაში სხვადასხვა სახის სიმსივნის სამკურნალოდ უფრო და უფრო ხშირად გამოიყენება. სიმსივნის იმუნოლოგიის შესახებ სამეცნიერო ცოდნის დაგროვებასთან ერთად, იზრდება იმუნოთერაპიის როლი სიმსივნის მკურნალობაში. უდიდესი წინსვლები იქნა მიღწეული ჰემატოლოგიური მალიგნიზაციის, მიელომისა და სხვადასხვა ტიპის სიმსივნის წინააღმდეგ თერაპიაში. დაგროვილი მონაცემები გვაძლევს საშუალებას ვიფიქროთ, რომ მყარი ორგანოების სიმსივნეების მკურნალობაში, მკერდის სიმსივნის ჩათვლით, იმუნომოდულაცია ეფექტური იქნება. კლინიკურ კვლევებში ნანახია თერაპიის დადებითი შედეგები, თუმცა შედეგის მომცემი იმუნური მექანიზმები ბოლომდე ცნობილი არ არის და დამატებით შესწავლას საჭიროებს.

მიუხედავად იმისა, რომ ადრეული დიაგნოსტიკა ბოლო წლების მანძილზე გაუმჯობესდა და კომპლექსური თერაპიის ახალი მეთოდები დაინერგა, არსებული სტატისტიკა უცვლელი რჩება. მკერდის სიმსივნის სამკურნალოდ, სტადიის გათვალისწინებით, მიმართავენ ქირურგიულ ჩარევას, რადიო, ქიმიოთერაპიას ან/და ჰორმონულ თერაპიას. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ქიმიოთერაპია ხასიათდება არასელექტიურობითა და არასასურველი გვერდითი ეფექტებით. ხოლო რადიოთერაპიის გამოყენება შეზღუდულია სიმსივნის

ლოკალიზაციით და მეტასტაზების არსებობის შემთხვევაში არაეფექტურია. რაც შეეხება ჰორმონოთერაპიას, იგი მხოლოდ ჰორმონული დარღვევით გამოწვეული მკერდის სიმსივნის მკურნალობისას არის ეფექტური. ამიტომ აუცილებელია გამოინახოს სხვა გზები, რომელიც უფრო ეფექტურად იმოქმედებს.

იმუნომოდულაციის გარდა არსებობს სხვა ბიოტექნოლოგიური მიდგომები, რომლებსაც ანტისიმსივნურ თერაპიაში იმედის მომცემი ეფექტები გააჩნია. ასეთი მეთოდია ნანონაწილაკებისა და ანტისიმსივნური პრეპარატების კომბინაცია, მაგნიტური ნანონაწილაკებით გამოწვეული ჰიპერთერმია, ოქროს ნანონაწილაკებით სიმსივნური უჯრედის პირდაპირი სელექტიური მოკვდინება და სხვა.

## 2. ლიტერატურის მიმოხილვა

### 2.1. მკერდის სიმსივნე

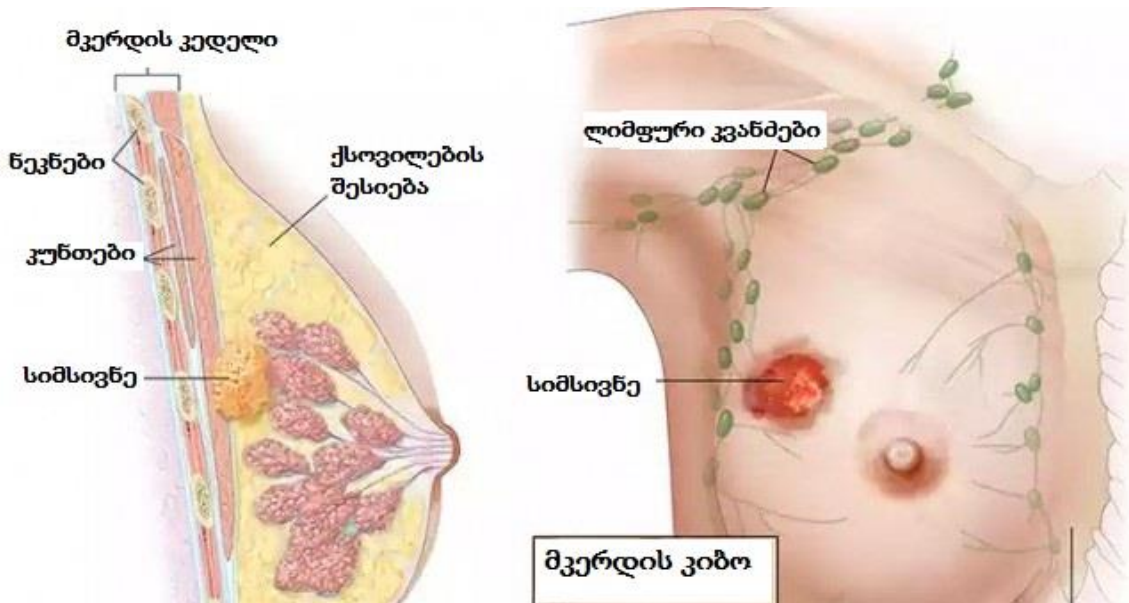
ქალებში სარძევე ჯირკვლის კიბო ავთვისებიანი სიმსივნის ყველაზე გავრცელებულ ფორმას წარმოადგენს ქალთა პოპულაციაში და სიხშირით მეორე ადგილზეა ფილტვის კიბოს შემდეგ. მკერდის კიბოთი ავადდება ყოველი მეთერთმეტე ქალი მსოფლიოში, მათი ასაკი 13-დან 90 წლამდეა. მის წილად მოდის ავთვისებიან სიმსივნეთა 19%. კარცინომის განვითარების ალბათობა ასაკის პროპორციულად იზრდება - დაავადებულთა მხოლოდ 4%-ია 30 წელზე ახალგაზრდა. სიკვდილიანობა ყველაზე ხშირია 40-50 წლის ასაკში. მამაკაცებში სარძევე ჯირკვლების კარცინომა ძალიან იშვიათად გვხვდება. სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების ალბათობა მეტი აქვთ 50 წელს გადაცილებულ ქალებს მენოპაუზის სტადიაში, ქალებს, რომლებსაც არასოდეს უმშობიარიათ ან პირველი შვილი გააჩინეს 30 წლის შემდეგ, ასევე - ქალებს, რომლებსაც აქვთ კიბოს ოჯახური ანამნეზი ან ფიბროზულ-კისტოზური მასტოპათია. მკერდის კიბოთი ავადობა სულ უფრო იმატებს 1970-იანი წლებიდან მოყოლებული, რაც დაკავშირებულია ქალების ცხოვრების სტილის შეცვლასთან, შობადობის და ძუძუთი კვების პერიოდის შემცირებასთან.

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები კავკასიელ ქალებში საკმაოდ გავრცელებულია და ხშირად მთავრდება ფატალურად. მისი დროული აღმოჩენის შემთხვევაში, განკურნების თითქმის

100%-იანი შანსი არსებობს, თუმცა ექიმთან მიმართვისას ხშირად უკვე გვიანდელი სტადიის სიმსივნის დიაგნოზი ისმება.

სარძევე ჯირკვლის (ძუძუს) ძირითადი ფუნქცია რძის გამომუშავება და გამოყოფაა, რომლითაც უნდა მოხდეს ახალშობილის გამოკვება. გარდა ამისა ქალებისათვის მკერდს დიდი სოციალური დატვირთვა აქვს.

განასხვავებენ კარცინომის ინფილტრირებულ და არაინფილტრირებულ ფორმებს. იშვიათად (ასიდან ერთ შემთხვევაში) სარძევე ჯირკვალში ჩნდება არაეპითელიური ავთვისებიანი სიმსივნე - სარკომა, რომლის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდები კიბოსგან არაფრით განსხვავდება.



სურათი1: მკერდის სიმსივნე

სიმსივნე შეიძლება იყოს ავთვისებიანი, ან კეთილთვისებიანი. სარძევე ჯირკვლების კეთილთვისებიან სიმსივნეებს მიეკუთვნება: კისტა, ფიბროადენომა, გალაქტოცელე, ფიბროზულ-კისტოზური მასტოპათია და გალაქტორეის გამომწვევი სიმსივნეები. თუმცა, მათი კლასიფიკაცია სხვადასხვა ლიტერატურაში რამდენადმე განსხვავებულია. კეთილთვისებიანი სიმსივნეების რიცხვში ზოგჯერ გინეკომასტია (მამაკაცთა პათოლოგია) და მასტოპათიაც შეყავთ. ეს წარმონაქმნები შეიძლება მტკივნეული, შემაწუხებელი ან სრულიად შეუმჩნეველი იყოს და რაც მთავარია ისინი სიცოცხლეს საფრთხეს არ უქმნიან.

ავთვისებიან სიმსივნეებს მიეკუთვნება: პაპილარული კიბო, მედულარული კიბო, ანთებადი კიბო, ინფილტრირებადი კიბო და პეჯეტის (დვრილისა და არეოლას) კიბო.

ყველასთვის ცნობილია, რომ ნებისმიერი დაავადების მკურნალობა ადრეულ სტადიაზე უფრო ეფექტურია. მაშინ როცა საქმე მკერდის კიბოს ეხება, ამას სასიცოცხლოდ დიდი მნიშვნელობა აქვს. მკერდის კიბოს ნიშნები ხშირად 40 წლის და მეტი ასაკის ქალებში აღინიშნება. სიმსივნის განვითარებაში დიდი როლი აქვს გენეტიკურ წინასწარგანწყობას, ასევე აბორტებს, რეპროდუქციული სისტემის დაავადებებს, ჰორმონულ დისბალანსს, რადიოაქტიულ ზემოქმედებას და ძუძუს ტრავმებს.

ადრეულ ეტაპზე კიბოს აღმოჩენის შემთხვევაში განკურნების თითქმის 100%-იანი შანსი არსებობს. კიბოს ამერკულმა ასოციაციამ ამ დაავადების რამდენიმე ნიშანი დაადგინა. ეს ნიშნები აუცილებლად კიბოს არსებობაზე არ მიუთითებენ, თუმცა მათთვის ყურადღების მიქცევა მაინც ძალიან აუცილებელია. ესენია:

1. ქავილი, სიწითლე და ტკივილი;
2. გამონადენი დვრილებიდან;
3. ფორმის შეცვლა;
4. ტკივილი ზურგის არეში;
5. ტკივილი და ცვლილებები ილიაში;

კვლევების თანახმად სიმსივნე უპირველეს ყოვლისა ილიის სიმფურ კვანძებში ვითარდება. კვანძები დიდდება და ხელით შეხებისას პაციენტი განიცდის ტკივილის. შესაძლებელია შესივდეს ბეჭი და ილია.



სურათი 2: მკერდის სიმსივნის სიმპტომები

ჩამოთვლილი ნიშნები თვალსაჩინოა და განგაშის ატეხვის საფუძველია, მაგრამ საწყის ეტაპზე კიბო უზშირესად შეუმჩნეველია და არაფრით გვაგრძნობინებს თავის არსებობას, თუმცა გულდასმით გასინჯვის შემთხვევაში მისი აღმოჩენა მაინც შეიძლება.

კიბოს დიაგნოზის დასმა ხდება ექიმი მამოლოგის მიერ, გამოკვლევის მეთოდებს ექოსკოპია, მამოგრაფია და პუნქციური ბიოფსია მიეკუთვნება. მასობრივი სკრინინგი ძუძუს კიბოს გამოვლენისა და გართულებების თავიდან აცილების ერთ-ერთი საუკეთესო საშუალებაა, რომელიც საქართველოშიც ტარდება.

კიბოს აღმოჩენის შემთხვევაში მკურნალობა ტარდება ქირურგიული, სხივური და ქიმიოთერაპიის მეთოდებით, მეთოდის არჩევა დამოკიდებული სიმსივნის სტადიაზე, მის გავრცელებაზე და ავადმყოფის მდგომარეობაზე. რაც უფრო ადრეულ ეტაპზე იქნება კიბო აღმოჩენილი, მით უფრო კეთილსაიმედოა პროგნოზი.

ასაკის მატებასთან ერთად სიმსივნის რისკიც იმატებს. დაავადებულ ქალთა 80 პროცენტი 50 წელს გადაცილებულია. თუმცა, სიმსივნეთა შორის ყველაზე მეტად მკერდის კიბო



იკურნება. ქალების 97%, რომელთაც მკერდის კიბო ადრეულ სტადიაზე დაუდგინდათ, დიაგნოზის დასმის შემდეგ, სულ მცირე ხუთ წელიწადს ცოცხლობენ.

ოციოდე წლის წინ, ქალს, რომელსაც მკერდის კიბო ჰქონდა, ექიმი სთავაზობდა ერთადერთ გამოსავალს, რადიკალურ მასტექტომიას - ოპერაციას, რომლის დროსაც კვეთენ მკერდს, გულმკერდისა და ილლიის ლიმფურ კვანძებს და გულმკერდის კუნთებს. ქიმიოთერაპია ან სხივური თერაპია ხშირად ხანგრძლივ სირთულეებთანაა დაკავშირებული და ბევრ პაციენტს უფრო მეტად მკურნალობის პროცესის ეშინია, ვიდრე თვითონ დაავადების.

მიუხედავად სამედიცინო წინსვლებისა, მდებრობითი სქესის ადამიანებში სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზად მკერდის კიბო სახელდება. ჩრდილოეთ ამერიკისა და დასავლეთ ევროპის განვითარებულ ქვეყნებში კიბოთი დაავადებულთა რიცხვი მაღალია, თუმცა აზიასა და აფრიკაში, სადაც ჩვეულებრივ დაბალი მაჩვენებელი იყო, ბოლო პერიოდში ამ რიცხვის ზრდა შეინიშნება. უფრო მეტიც, აზიასა და აფრიკაში მკერდის კიბოთი დაავადებულთა შორის უფრო მეტი ადამიანი იღუპება, ვიდრე სხვაგან.

დიდი ხანია მიმდინარეობს ბრძოლა მკერდის კიბოს წინააღმდეგ. უკვე დანერდილი კლინიკური მეთოდების მიუხედავად შემთხვევათა რიცხვი იზრდება. საჭიროა ახალი მიდგომების შექმნა, რომლებიც უფრო ეფექტური და ნაკლებად დამაზიანებელი იქნებიან პაციენტებისათვის. მიზანი ის არის, რომ ერთის მხრივ განხორციელდეს ამ მკვლელობაზე შეტევა და მეორეს მხრივ, თავიდან იქნეს არიდებული სხეულის დასახიჩრება და მტკივნეული გვერდითი მოვლენები.

მომავალში მკერდის კიბოს მკურნალობა უფრო ეფექტური და ნაკლებად ტრავმული გახდება. დღეისათვის მიმდინარეობს მკურნალობის ისეთი მეთოდების დახვეწა, რომლის დროსაც გამოიყენება ორგანიზმის საკუთარი იმუნური სისტემა და მედიკამენტები, რითაც ხდება იმ გენებისა და ცილების დათრგუნვა, რომელიც კიბოს ზრდას უწყობს ხელს.

## 2.2. სიმსივნის იმუნოთერაპია

სიმსივნე არის არანორმალური ქსოვილოვანი მასა, რომლის ზრდის სიჩქარა განსხვავდება ნორმალური ქსოვილოვანი ზრდისგან. ხდება უჯრედების არაკონტროლირებადი ზრდა. თავდაპირველად ერთი უჯრედი გარკვეული მიზეზების გამო სიმსივნურ უჯრედად ტრანსფორმირდება.

სიმსივნური უჯრედების გამოცნობა და განადგურება ხდება იმუნური სისტემის მიერ. სიმსივნის წინააღმდეგ იმუნური პასუხის არსებობა 1943 წელს გროსმა აღმოაჩინა, რომელმაც იმუნოკომპეტენტურ სინგენურ თაგვებს კანში შეუყვანა სიმსივნური უჯრედები. წარმოიქმნა კვანძები, მაგრამ გარკვეული პერიოდის შემდეგ რეგრესირდა. სიმსივნური უჯრედების განმეორებითი შეყვანის შემდეგ, თაგვებში სიმსივნე აღარ წარმოიქმნა. აღნიშნული შედეგები ახსნეს, როგორც სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის განვითარება.

სიმსივნის წინააღმდეგ განხორციელებული იმუნური პასუხი უნდა იყოს ეფექტური, რადგან სიმსივნური უჯრედები იზრდებიან სწრაფად და უნდა მოხდეს მათი განადგურება. სიმსივნის საწინაარმდეგო დაცვაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ეფექტორულ უჯრედებს, როგორცაა T, NK და NKT უჯრედები.

სიმსივნის წინააღმდეგ ბრძოლა მიმდინარეობს სხვადასხვა საშუალებებით, როგორცაა ქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია, რადიოთერაპია. განსხვავებით ჩამოთვლილთაგან შედარებით ახალი მიდგომაა იმუნოთერაპია, რომელიც გულისხმობს ისეთ მკურნალობას, რომელიც იყენებს ორგანიზმის იმუნური სისტემის გარკვეულ ნაწილებს სიმსივნის წინაარმდეგ. ეს მიიღწევა რამდენიმე გზით: საკუთარი იმუნური სისტემის სტიმულაცია და იმუნური სისტემისათვის ისეთი კომპონენტების მიწოდება, რომელიც აღძრავს იმუნურ პასუხს.

იმუნოთერაპია ეფუძვნება იმუნოლოგიურ მიდგომას. იმუნურ სისტემას შეუძლია დაიცვას ცოცხალი ორგანიზმი სიმსივნური უჯრედებისგან. ნებისმიერი ნივთიერება თუ კი აღქმული იქნება იმუნური სისტემის მიერ უცხოდ, მას შესწევს უნარი გაანადგუროს იგი. სწორედ ასე შეგვიძლია წარმოვიდგინოთ სიმსივნის შემთხვევაშიც. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, თუ იმუნური სისტემა სიმსივნეს აღიქვამს, როგორც უცხოს, ანუ ორგანიზმისთვის

არადამახასიათებელს, მაშინ უნდა განავითაროს იმუნური პასუხი ტრანსფორმირებული უჯრედის წინაარმდეგ და გაანადგუროს იგი. ცხადია, არსებობს შეზღუდვები იმუნური სისტემის მიერ, როცა არ ან ვერ ხდება სიმსივნური უჯრედების აღქმა და შესაბამისად მასთან ბრძოლა. აქვე ვიტყვი იმასაც, რომ შესაძლებელია აღიქვას იმუნურმა სისტემამ სიმსივნური უჯრედები, მაგრამ მის წინააღმდეგ განხორციელებული პასუხი არ იყოს იმდენად ძლიერი, რომ მოხდეს მისი განადგურება. დღესდღეობით აქტიურად მიმდინარებს კვლევები, იმისათვის, რომ იმუნურმა სისტემამ აღიქვას სიმსივნური უჯრედი და აღძრას მის წინააღმდეგ სათანადო სიმძლიერის პასუხი. ბოლო ათწლეულების განმავლობაში იმუნოთერაპია უფრო და უფრო მნიშვნელოვანი ხდება სიმსივნის წინააღმდეგ მკურნალობაში.

### **სიმსივნის წინააღმდეგ იმუნოთერაპია მოიცავს შემდეგ ტიპებს:**

- მონოკლონური ანტისხეულები - ორგანიზმის იმუნურ სისტემას აქვს უნარი, წარმოქმნას ანტისხეული თუ კი აღმოაჩენს რაიმე საზიანოს. ანტისხეული არის ცილა, რომელიც იბრძვის ინფექციის, ამ შემთხვევაში სიმსივნის წინააღმდეგ. მონოკლონური ანტისხეულები შექმნილია ლაბორატორიაში და ისინი განკუთვნილნი არიან სიმსივნური უჯრედების კონკრეტული ცილებისთვის. აღნიშნული იმუნოთერაპიის ტიპი უაღრესად სპეციფიკურია.
- სიმსივნის ვაქცინები - არის ორი სახის: პრევენციული და სამკურნალო ვაქცინები. პრევენციული ვაქცინები გამოიყენება იმ შემთხვევაში, თუ ადამიანს არ აქვს სიმსივნე, მაგრამ არსებობს იმის პოტენციალი რომ ახლო მომავალში დაავადდეს. მაგალითად, თუ ადამიანს აქვს პაპილომავირუსი (HPV), არსებობს იმის შანსი რომ დაემართოდ საშვილოსნოს კიბო ან სხვა ტიპის სიმსივნე. ასეთ შემთხვევაში მიმართავენ პრევენციულ ვაქცინებს, რაც შეეხება სამკურნალო ვაქცინებს გამოიყენება სიმსივნური უჯრედების გასანადგურებლად, ასევე პრევენციის მიზნით რათა სიმსივნე თავიდან აღარ განვითარდეს, მთლიანად აღმოიფხვრას მკურნალობის შედეგად დარჩენილი სიმსივნური უჯრედი, ან შეწყვიტოს სიმსივნურმა უჯრედმა ზრდა.
- არასპეციფიკური იმუნოთერაპია - ასევე ეხმარება იმუნურ სისტემას სიმსივნური უჯრედების განადგურებაში. ძირითადად გამოიყენება ინტერფერონები და ინტერლეიკინები. ინტერფერონები ეხმარება იმუნურ სისტემას სიმსივნის წინაარმდეგ

ბრძოლაში და ანელებს სიმსივნური უჯრედების ზრდას. რაც შეეხება ინტერლეიკინებს, ისინი ეხმარებიან იმუნურ სისტემას აწარმოონ ისეთი უჯრედები, რომლებიც გაანადგურებენ სიმსივნეს.

- ონკოლიტური ვირუსული თერაპია - იმუნოთერაპიის ახალი ტიპია, როდესაც გამოიყენება გენეტიკურად მოდიფიცირებული ვირუსი სიმსივნის მოსაკლავად. ასეთი ვირუსი მიგრირებს სიმსივნეში და აკეთებს საკუთარი თავის ასლებს. საბოლოოდ უჯრედი კვდება, რასაც მოსდევს სიმსივნური ანტიგენების გამოთავისუფლება. შედეგად იმუნური სისტემა თავს ესხმის ყველა სიმსივნეში უჯრედებს, რომლებსაც აქვთ იგივე ანტიგენები. ვირუსით არ ინფიცირდება ჯანსაღი უჯრედები, შესაბამისად ჯანსაღი უჯრედების განადგურება არ მოხდება.

ბოლო წლების კვლევებში საკმაოდ ხშირად გამოიყენება ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის ეპიგენეტიკური მოდულაცია სხვადასხვა სამკურნალო საშუალებების გამოყენებით. ასევე უჯრედული თერაპიები T ლიმფოციტების გამოყენებით, რომლებიც სელექტიურად მოქმედებს სიმსივნურ უჯრედებზე და ბოლოდროინდელი მონაცემებით მაღალეფექტურია.

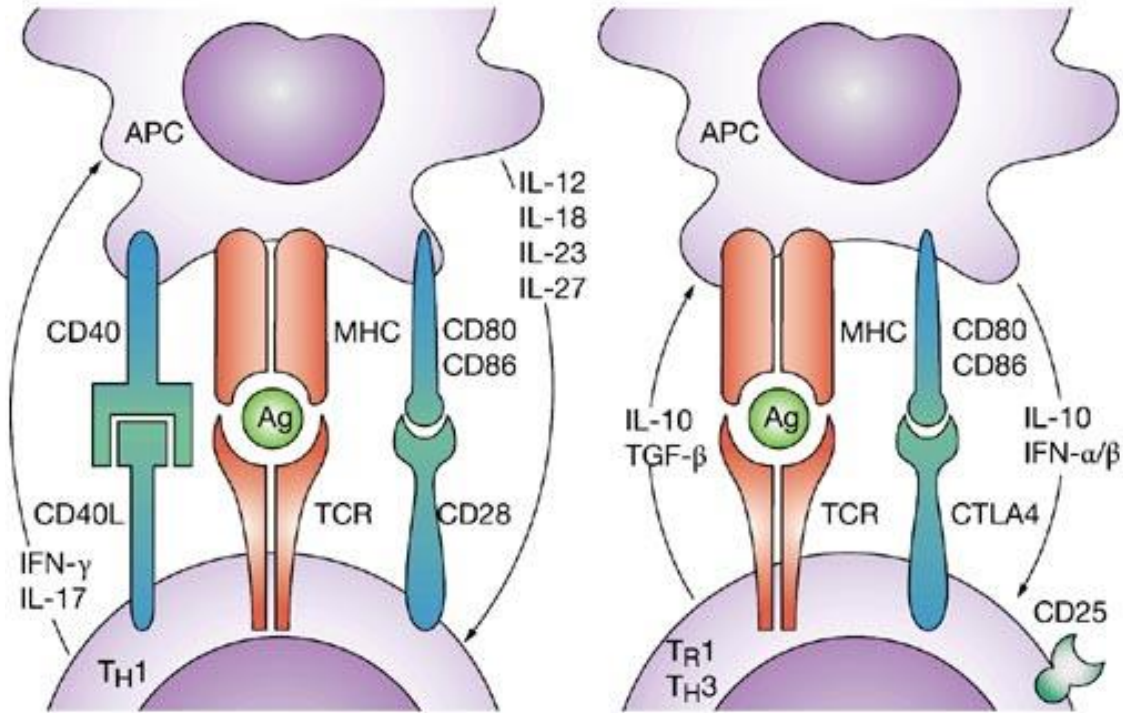
### 2.3. ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის მექანიზმები

იმუნური პასუხი ორგანიზმის დამცავი მექანიზმია, რომელიც უზრუნველყოფს ორგანიზმში ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას. იგი რთული პროცესია მასში ჩართული იმუნური უჯრედებითა და მოლეკულებით. იმუნური პასუხი აღიძვრება უცხო ანტიგენის ორგანიზმში მოხვედრისას, ან საკუთარი ანტიგენების მიმართ, ზოგიერთ შემთხვევაში. იმისათვის რომ ადაპტურმა იმუნურმა სისტემამ შეძლოს ანტიგენისადმი პასუხის აღძვრა, აუცილებელია პროფესიონალმა ანტიგენწარმდგენმა უჯრედებმა (APC): დენდრიტულმა უჯრედებმა, მაკროფაგებმა, B ლიმფოციტებმა, - გადამუშავებული ანტიგენი წარუდგინოს T ლიმფოციტებს MHC (მთავარი ჰისტოშეთავსების კომპლექსი) მოლეკულებით. უნდა აღინიშნოს, რომ არსებობს ამ მოლეკულის ორი კლასი: MHC I კლასის მოლეკულა ექსპრესირებულია ყველა ეუკარიოტულ უჯრედზე. ხოლო MHC II კლასი მხოლოდ პროფესიონალ

ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე. ანტიგენის წარდგენის მექანიზმი განსხვავებულია ენდოგენური და ეგზოგენური ანტიგენების შემთხვევაში. ენდოგენური ანტიგენები APC-ის მიერ წარედგინება ციტოტოქსიკურ T ლიმფოციტს MHC I კლასის მოლეკულით, ხოლო ეგზოგენური დამხმარე T ლიმფოციტს MHC II კლასის მოლეკულით.

T ლიმფოციტი მასზე ექსპრესირებული მოლეკულების მიხედვით რამდენიმე კლასად იყოფა. ჩვენთვის საინტერესოა T ციტოტოქსიკური (Tc) (CD45+,CD3+,CD8+), T ჰელპერი (Th) (CD45+, CD3+, CD4+) და T რეგულატორული (Treg) (CD4+, CD25+, Foxp3+) პოპულაციები. Tc პირდაპირი ციტოტოქსიკურობით კლავს სიმსივნურ უჯრედებს, ვირუსით ინფიცირებულ ან სხვამხრივ დაზიანებულ უჯრედებს. მას შემდეგ, რაც APC ანტიგენს წარუდგენს, იგი აქტიურდება და კლავს დაზიანებულ უჯრედებს ციტოტოქსინების: პერფორინის, გრანზიმებისა და გრანულიზინის გამოყენებით. ციტოტოქსინები ააქტიურებენ კასპაზების კასკადს და იწვევენ უჯრედის პროგრამირებულ სიკვდილს - აპოპტოზს. მეორე მექანიზმი კი Fas ცილის გზით წარიმართება და ასევე აპოპტოზს იწვევს.

ანტიგენწარმდგენი უჯრედები

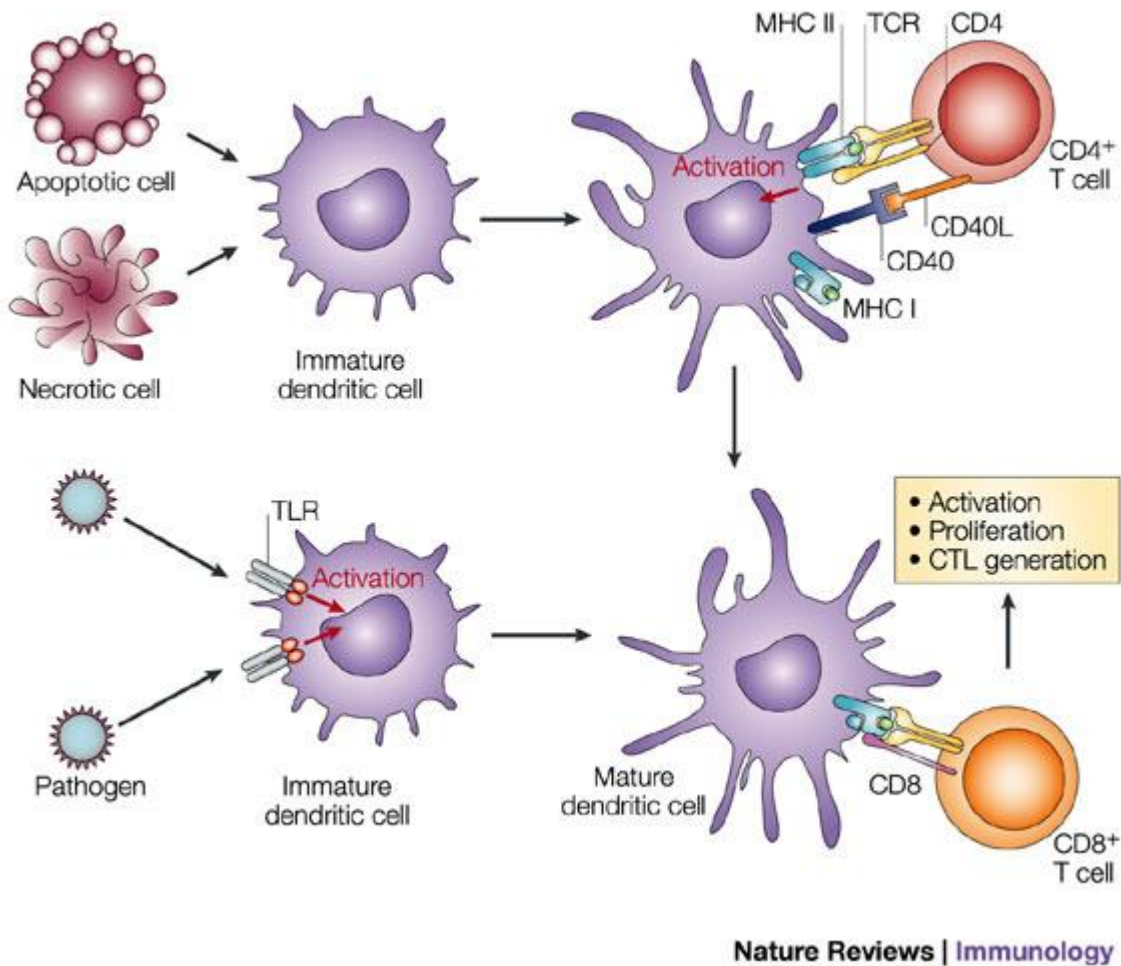


სურათი 3: ანტიგენის წარმდგენაში მონაწილე მოლეკულები

Th უჯრედები იმუნურ სისტემაში მნიშვნელოვან ფუნქციებს ასრულებენ, ძირითადად ადაპტურ იმუნურ სისტემაში. ისინი ციტოკინების გამოყოფით სხვა იმუნურ უჯრედებს გააქტიურებაში ეხმარებიან. ეს უჯრედები იმუნური პასუხების სუპრესიას ან რეგულაციას ახდენენ. მხოლოდ ისინი უზრუნველყოფენ B ლიმფოციტების კლასის გადართვას, Tc-ების გააქტიურებასა და ზრდას. ზრდიან ფაგოციტების, როგორცაა მაკროფაგები, ბაქტერიციდულ აქტივობას.

მომწიფებული T უჯრედები ექსპრესირებენ CD4 ზედაპირულ მოლეკულებს და მათ CD4+ T უჯრედებს უწოდებენ. ითვლება, რომ ასეთ T უჯრედებს დამხმარე უჯრედის წინასწარგანსაზღვრული როლი აქვთ იმუნურ სისტემაში. მაგალითად, როდესაც APC

ექსპრესირებს ანტიგენს MHC II კლასის მოლეკულის დახმარებით, CD4+ უჯრედი მათ უჯრედ-უჯრედული კავშირებით (CD40 და CD40L) და ციტოკინებით ეხმარება.



სურათი 3: დენდრიტული უჯრედების მიერ სიმსივნური ანტიგენის წარდგენა T ციტოტოქსიკურისა და დამხმარე T უჯრედისთვის.

არაპოლიმორფული CD1d მოლეკულა, რომელიც ანტიგენ-წარმდგენი მოლეკულაა. იგი იკავშირებს საკუთარ და უცხო ლიპიდებსა თუ გლიკოლიპიდებს. NKT უჯრედები მოიცავს როგორც NK1.1 + და NK1.1-, ასევე CD4 +, CD4-, CD8 + და CD8- უჯრედებს. მათ შეიძლება გაიზიარონ NK როგორცაა CD16 და CD56 ექსპრედია და გრანზიმების წარმოქმნა. იდენტიფიცირებულია NKT უჯრედების

რამდენიმე ქვეტიპი. სიმსივნის დროს, I ტიპის NKT უჯრედები ძირითადად დამცავ ფუნქციას ასრულებენ, აწარმოებენ რა ინტერფერონ- $\gamma$ -ს ააქტიურებენ NK და CD8 + T უჯრედებს. II ტიპიც NKT უჯრედები ხასიათდებიან მრავალფეროვანი TCR-ით, რომელიც გამოიწვობს CD1d მოლეკულის მიერ წარგენილ ლიპიდს. I-სა და II ტიპის NKT უჯრედებს შორის არის გარკვეული ბალანსი, რის დარღვევამაც შეიძლება გავლენა იქონიოს იმუნური პასუხის სხვა რგოლებზე.

NKT უჯრედი CD1d მოლეკულად უკავშირდება TCR-ით. თავის მხრივ CD1d დკავშირებულია ანტიგენტან. NKT უჯრედთან CD1d მოლეკულის შეკავშირებას მოსდევს, ნატურალური კილერული T უჯრედის აქტივაცია, რის შედეგადაც ის გამოიმუშავებს დიდი რაოდენობით IFN $\gamma$ , IL-4, გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორებს (GM-CSF) და სხვადასხვა ციტოკინებსა და ქემოკინებს: IL-2, IL-13, IL-17, IL-21, TNF- $\alpha$ .

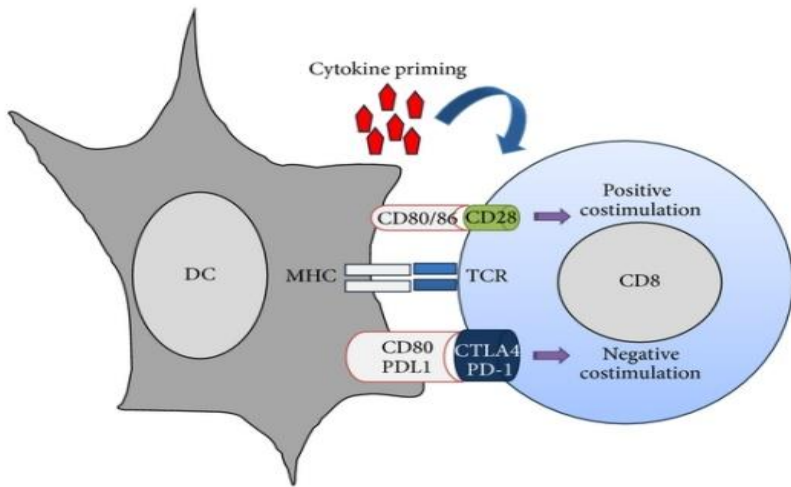
## 2.4. დენდრიტული უჯრედები

დენდრიტული უჯრედები პროფესიონალი ანტიგენწარმდგენი უჯრედებია, რომლებიც გვხვდებიან კანში, ლორწოვან გარსებსა და ლიმფურ ქსოვილებში. მათი მთავარი ფუნქცია ანტიგენის გადამუშავება და შემდეგ T უჯრედებისთვის წარდგენაა. შედეგად იმუნური პასუხი აღიძვრება უცხო ანტიგენების მიმართ, ხოლო საკუთარისადმი ტოლერანტობა ყალიბდება. ისინი ასევე გამოყოფენ ციტოკინებს იმუნური პასუხის რეგულაციისთვის.

დენდრიტულ უჯრედები ანტიგენის წარსადგენად იყენებენ MHC I და II კლასის მოლეკულებს სხვა კოსტიმულატორულ მოლეკულებთან ერთად. ესენია CD 80/86 და CD40. MHC მოლეკულები მათში მოთავსებული ანტიგენის პეპტიდით ამოიციან T უჯრედული რეცეპტორის მიერ (TCR). Th უჯრედები CD4 მოლეკულითაც ამოიციან MHC II კლასს. ხოლო Tc CD8 მოლეკულით ამოიციან MHC I კლასს. CD40



მოლეკულის CD154 (CD40L)-თან დაკავშირებისას T უჯრედი ააქტიურებს ანტიგენწარმდგენ უჯრედს და ახდენს სხვადასხვა დაუნსთორიმ ეფექტების ინდუქციას. CD80 /CD86 წარმოქმნის T უჯრედების გააქტიურებისა და გადარჩენისთვის აუცილებელ კოსტიმულატორულ სიგნალებს. იმ შემთხვევაში თი ის CD28 მოლეკულას დაუკავშირდა. ეს პოზიტიური კოსტიმულაციაა. ხოლო თუ CTLA4 მოლეკულას დაუკავშირდა ნეგატიურ კოსტიმულაციას აქვს ადგილი და T უჯრედები ანერგიაში გადადის. CD28-სა და CTLA4 მოლეკულას შორის მუდმივი კონკურენციაა. ამ მექანიზმის რეგულაცია სიმსივნის იმუნოლოგიაში ახალ მიმართულებას წარმოადგენს. ლენალიდომიდს აქვს უნარი CD28-ის თიროზინის ფოსფორილირება მოახდინოს და T ლიმფოციტების კლონური ექსპანსია დაიწყოს მაშინაც, კი როცა CD80/86 მოლეკულა CTLA4-ით არის დაბლოკილი. რეგულატორული T უჯრედები CTLA-4 მოლეკულით არეგულირებენ დენდრიტული უჯრედის აქტივობას. CTLA-4 შესაძლოა მთავარი მექანიზმია რომლითაც Treg-ები ანტიგენწარმდგენ უჯრედების ფუნქციონირებას აკონტროლებენ.



სურათი 5: დენდრიტული უჯრედების მიერ სიმსივნური ანტიგენის წარდგენა T ციტოტოქსიკური უჯრედისთვის. CD80/86-ის CD28-სთან დაკავშირება პოზიტიურ კოსტიმულაციას ახდენს, CTLA-4 -თან კი უარყოფითს.

## 2.5. ანტისიმსივნური იმუნური პასუხი და მონაწილე ეფექტორული უჯრედების დახასიათება

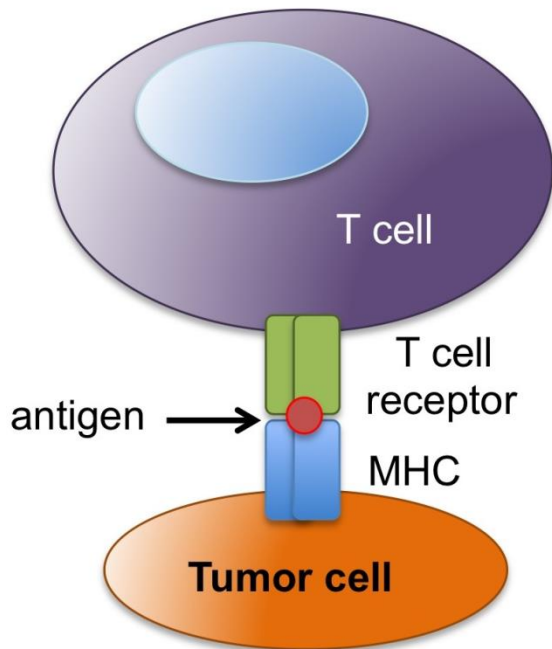
ანტისიმსივნური ზედამხედველობა ხორციელდება იმუნური სისტემის მიერ, რომელშიც მონაწილეობას ღებულობენ დენდრიტული უჯრედი, ნეიტროფილი, მაკროფაგი, ანტისხეული, კომპლემენტი, T ჰელპერი უჯრედი, T ციტოტოქსიკური უჯრედი, NK უჯრედი, NKT უჯრედი. იმისათვის რომ, იმუნურმა სისტემამ „დაინახოს“ სიმსივნური უჯრედი, ამ უკანასკნელის ზედაპირზე უნდა მოხდეს სიმსივნური ანტიგენის ექსპრესირება. სიმსივნის დროს მატულობს ასეთი ანტიგენების რაოდენობა, ან შენიღბულ მდომარეობაშია. სიმსივნის ანტიგენებს წარმოადგენს:

1. სიმსივნე სპეციფიკური ანტიგენები, რომლებიც წერტილოვანი მუტაციის ან გენის რეარანჟირების შედეგად ჩნდები;
2. ანტიგენები, რომელთა მაკოდირებელი გენები ნორმაში მხოლოდ ჩანასახოვან ან ემბრონალურ უჯრედებში ექსპრესირდება
3. მადიფერენცირებელი ანტიგენები, რომელთა მაკოდირებელი გენები მხოლოდ განსაზღვრული ტიპის ქსოვილებში ექსპრესირდება
4. ანტიგენები, რომელთა ექსპრესიის ხარისხი სიმსივნურ უჯრედებზე ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალია.
5. ანტიგენები, რომელთა პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის შედეგად ჩნდება
6. ანტიგენები, რომელთაც ვირუსული ონკოგენები აკოდირებს.

ანტისიმსივნური იმუნური პასუხი ხორციელდება ჰუმორული და უჯრედული მექანიზმებით. ჩვენთვის საინტერესოა თუ როგორ ხორციელდება ანტისიმსივნური პასუხი ეფექტორული უჯრედების ( T ციტოტოქსიკური უჯრედი, NK უჯრედი, NKT უჯრედი) მიერ. T ციტოტოქსიკური უჯრედი წარმოადგენს CD3 + CD8+ T ორმაგ დადებით უჯრედს. ეს ორი მარკერი წარმოადგენს T ციტოტოქსიკური უჯრედის სადიაგოსტიკო მარკერებს. სიმსივნური უჯრედის წარდგენა სწორედ MHC I კლასის

მეშვეობით ხორცილედება, რომელსაც CD8 მოლეკულა უკავშირდება. საბოლოოდ MHC I კლასის დაკავშირება ხდება TCR-თან, რომელიც CD3 ერთად წარმოქმნის T უჯრედულ რეცეპტორის კომპლექსს. (სურ.6)

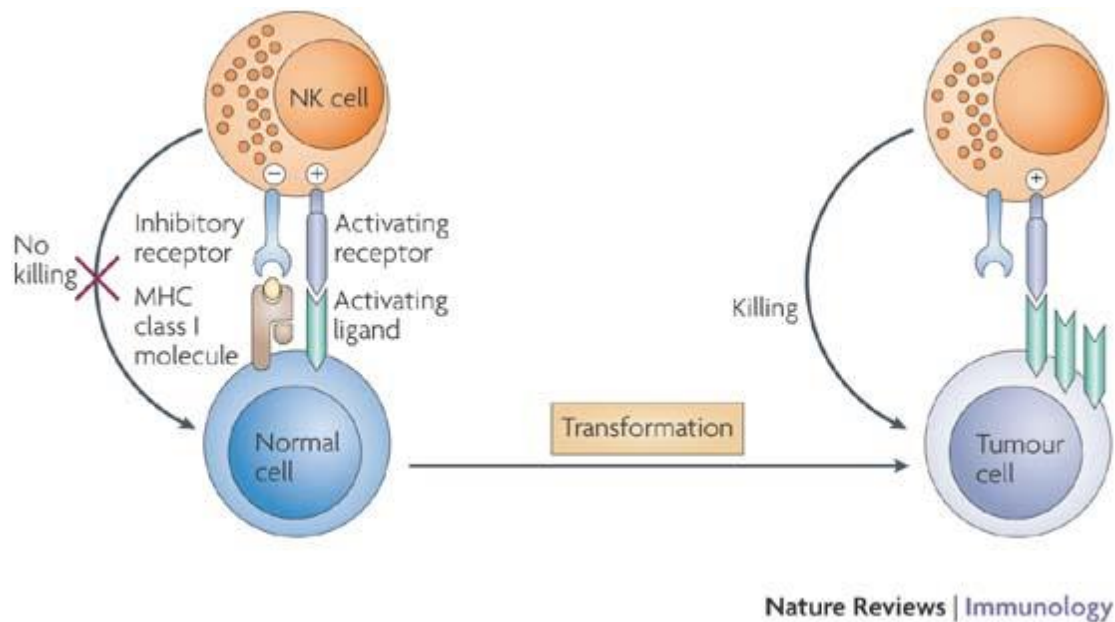
CD3 + CD8<sup>+</sup> T უჯრედი ხასიათდება ციტოტოქსიკური აქტივობით, რაც გამოიხატება იმაში რომ ის შეიცავს პერფორინებსა და გრანზიმებს. მას შედემდეგ რაც მოხდება T უჯრედით სიმსივნური უჯრედის შეცნობა MHC I კლასის მეშვეობით, T ციტოტოქსიკური უჯრედი ახორციელებს ეფექტურ ფუნქციას და შიგთავსის მეშვეობით ანადგურებს სამიზნე უჯრედს.



სურ. 6: T ციტოტოქსიკური უჯრედის მოერ სიმსივნური უჯრედის შეცნობა.

ანტისიმსივნურ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედებიდან პერფორინებითა და გრანზიმებით უჯრედის კვლას ეფექტურად ახორციელებენ NK უჯრედები, იგივე ნატურალური მკვლელი უჯრედები და NKT უჯრედები. განვიხილოთ ორივე მათგანი. ზოგ შემთხვევაში სიმსივნე ემალება იმუნურ სისტემას, რაც გამოიხატება

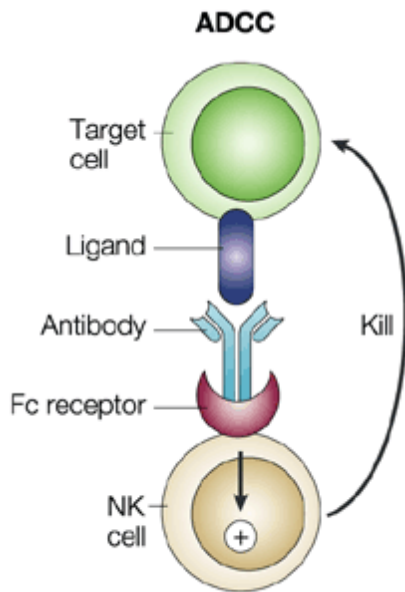
თუნდაც იმაში რომ, სიმსივნურ უჯრედზე აღარ ხდება MHC I კლასის ექსპრესია, შესაბამისათ Tციტოტოქსიკური უჯრედები ვეღარ არიქვამენ დაავადებულ უჯრედს და აღარ ხდება მის საწინააღმდეგო პასუხის აღზვრა. სწორედ ასეთ უჯრედებს უკავშირდება ნატურალური მკვლელი უჯრედი. NK შეიცნობს ისეთ უჯრედებს, რომლებსაც დაკარგული ან შეცვლილი აქვს MHC I კლასის მოლეკულა, საბოლოოდ უკავშირდება სამიზნე უჯრედს და პერფორინებისა და გრანზიმების მეშვეობით ეს უკანასკნელი ნადგურდება. ( სურ.7)



სურ. 7: NK უჯრედის ევექტორული ფუნქციის განხორციელება MHC I კლასის არ არსებობის შემთხვევაში

რაც შეეხება NKT უჯრედს CD1d მოლეკულის მიერ წარდგენილ სიმსივნურ უჯრედს გამოიცნობს.სამიზნე უჯრედის კვლას კი ეს უკანასკნელიც პეფორინებისა და გრანზიმების მეშვეობით ახორციელებს. საბოლოოდ კი უჯრედი იღუპება აპოპტოზით.

ეფექტორული უჯრედები სამიზნე უჯრედის კვლას ასევე ახორციელებენ ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობითაც (ADCC), რომელიც ხორციელდება შემდეგნაირად. პირვე ეტაპზე სიმსივნის ზედაპირზე ხდება სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულის დაკავშირება, ეს უკანასკნელი კი უკავშირდება ისეთ ეფექტორულ უჯრედს რომლის ზედაპირზეც ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტისადმი რეცეპტორებია ექსპრესირებული. საბოლოოდ კი ეფექტორული უჯრედიდან გამოყოფილი ნივთიერებებით სიმსივნური უჯრედის განადგურება ხდება. (სურ.8)



სურ.8: NK უჯრედის მიერ სამიზნე უჯრედის განადგურება ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობით.

გარდა ზემოთ ჩამოთვლილი უჯრედებისა, ანტისიმსივნურ იმუნურ პასუხში მონაწილეობენ სხვა მოლეკულებიც, როგორცაა CD314, NKG2A/C/F , CD49b.

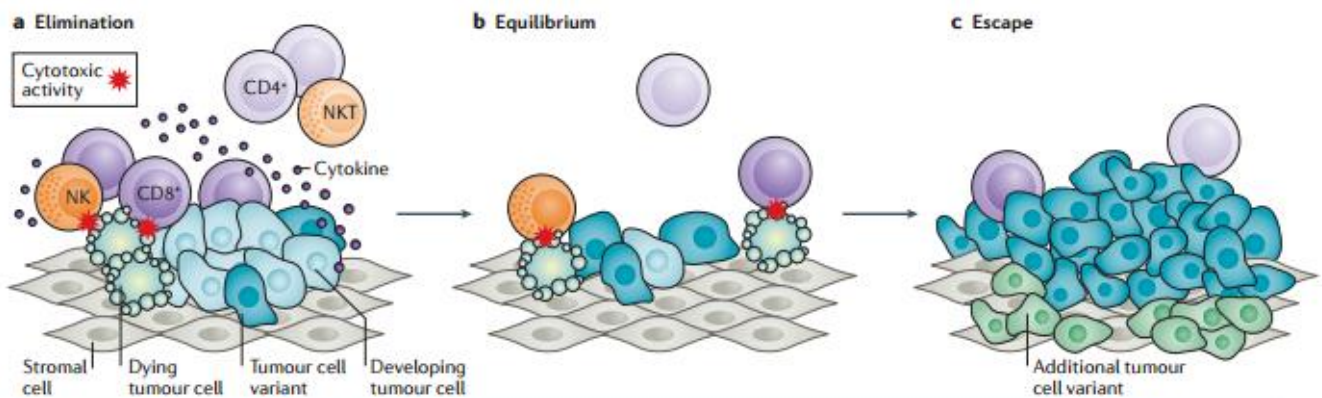
CD 314, იგივე NKG2D ექსპრესირებულია როგორც T ციტოტოქსიკურ, ისე NK და NKT უჯრედებზე. მაგრამ ძირითადად NK უჯრედებზე მათი მოქმედება არის საყურადღებო, რადგან CD314 დიდ როლს თამაშობს ნატურალური მკვლელი

უჯრედების აქტივაციასა და ინჰიბირებაში, გარდა ამისა ხელს უწყობს ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის განვითარებას. CD314 ასოცირდება სასიგნალო მოლეკულებთან DAP10 და DAP13, სიგნალს გადასცემს PI3-კინაზასა და Syk-Zap70 სასიგნალო გზების მეშვეობით. CD314 თავის ლიგანდთან ერთად არეგულირებს ციტოტოქსიკურ პასუხს.

NKG2A/C/E მიეკუთვნება NKG2 ოჯახს, რომელიც ექსპრესირდება როგორც NK უჯრედებზე, ისე T ციტოტოქსიკურ უჯრედებზე. NKG2A რეცეპტორი გადასცემს ინჰიბიტორულ სიგნალს, რის შედეგადაც NK უჯრედების აქტივაციის ინჰიბირება მოხდება.

მიუხედავად იმისა, რომ იმუნური სისტემა ახორციელებს აქტიურ ზედამხედველობას ორგანიზმზე, მაინც ხდება სიმსივნის მიერ თავისი საწინააღმდეგო პასუხის აიცლება, რაც დაკავშირებულია იმასთან რომ სიმსივნესთან ასოცირებული ანტიგენები, რომლებიც საერთოა როგორც სიმსივნური, ისე მასპინძლისთვის, საკუთარი ანტიგენის როლში გამოდის და შესაბამისად ამ დროს სუსტი იმუნური პასუხი ყალბდნება. ასეთი ანტიგენი სუსტი იმუნოგენია და საბოლოოს ვერ ყალიბდება ეფექტური იმუნური პასუხი. გარდა ამ მიზეზისა, სიმსივნური უჯრედის მიერ იმუნური ზედამხედველობის აცილების სხვა საშუალებებიც არიან, მაგალითად ზოგი საერთოდ არ წარადგენს ანტიგენს, ზოგი კარგავს MHC I კლასს და უხილავი ხდება CD8 ციტოტოქსიკური უჯრედებისთვის, ან სიმსივნური უჯრედი დიდი რაოდენობით გამოჰყოფს სიმსივნურ ანტიგენს, რომელსაც სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულები უკავშირდება, რაც უჯრედებთან ამ კავშირს.

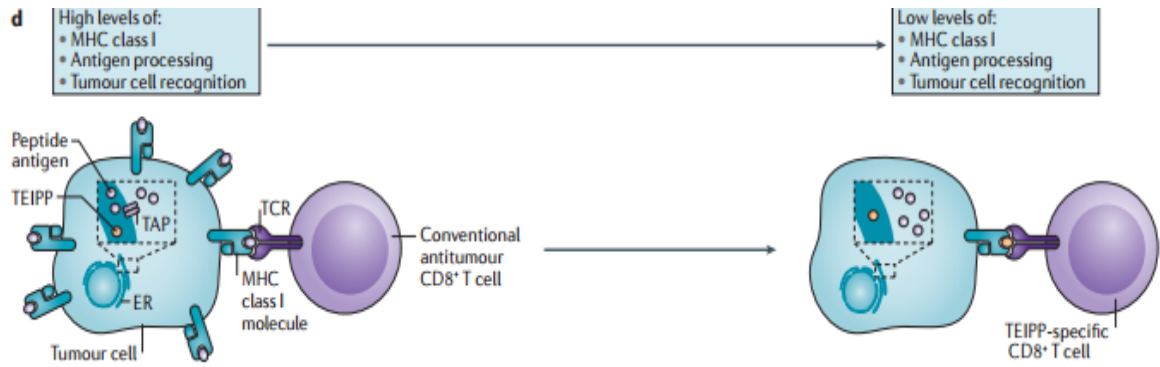
სიმსივნისა და იმუნური სისტემის ურთიერთობა შეიძლება გამოვყოთ სამ ფაზად : ელიმინაცია, წონასწორობის აღდგენა და გაქცევა ე. წ immune-editing. (სურ. 3)



სურ. 9 სიმსივნესა და ინფილტრირებულ იმუნურ სისტემას შორის რთული ურთიერთობა, რომლის დროსაც გენეტიკური არასტაბილურობა და სიმსივნური არაერთგვაროვნება იზრდება და ხდება იმუნური სელექცია - I ფაზა (a). იმუნური სისტემის კონტროლი, რომლის შედეგადაც სიმსივნური უჯრედის აღმოფხვრა - II ფაზა (b). წარმოიქმნება სიმსივნური უჯრედების ვარიანტები, რათა მოხდეს მათი მოცულობაში ზრდა და გადაურჩეს იმუნურ შეტევას - ფაზა III.

წონასწორობის აღდგენის ფაზაში იმუნური უჯრედებისა და კიბოს უჯრედების თანხვედრის (თანაარსებობის დროს), სიმსივნურ უჯრედებში ხდება ცვლილებები, რათა ამ უკანასკნელმა თავიდან აიცილოს იმუნური კონტროლი. მექანიზმები, რომელთა მეშვეობითაც სიმსივნე ახერხებს თავი აარიდოს იმუნურ სისტემას, აქტიური შესწავლის საგანია და მოიცავს შიდაუჯრედულ (სიმსივნის) ისეთ ცვლილებებს, რომლებსაც მიმართავს სიმსივნურ მიკროგარემოს ისე რომ იმუნური სისტემის მიერ აღარ მოხდებოდა ორგანიზმისთვის სასურველი პასუხის განვითარება. სიმსივნური უჯრედების შიდა მექანიზმები:

- დეფექტები ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის (MHC) I კლასის ცილებში (მაგ. MHC ლოკუსის დაკარვა გენეტიკური ცვლილებების გამო)



სურ. 10 პირველ ეტაპზე ხდება სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე MHC I კლასის მაღალი რაოდენობით ექსპრესია. მათი ანტიგენების პროცესინგის მექანიზმები (APM) კვლავ უცვლელია და ადვილად გამოიცილებიან CD8 + T უჯრედების მიერ, როგორც ჩვეულებრივი სიმსივნის ანტიგენები. გვიან ეტაპზე სიმსივნურ უჯრედებზე მცირდება MHC I კლასის ექსპრესია, რაც ასოცირდება ანგიგენის ნაკლებ პრეზენტაციასთან APM დეფექტების გამო. ამგვარად შემცირებულია სიმსივნური უჯრედების გამოცნობა და განადგურება CD8+ T უჯრედების მიერ. ჩნდება სიმსივნური ანტიგენების ახალი ნაკრები, რომელიც ცნობილია T უჯრედის ეპიტოპში დაკავშირებულ პეპტიდის დარღვეულ პროცესინგთან (TEIPP) და წარმოადგენს ალტერნატიულ პეპტიდებს, რომელიც გაქცევის არაჩვეულებრივი საშუალებაა.

- ეპიგენეტიკური გაჩუმება იმ მექანიზმებისა, რომლებიც ანტიგენის პროცესინგში მონაწილეობს (მაგ. ტრასპორტერთან ასოცირებული ანტიგენის პროცესინგი (TAP) და ანდოპლაზმური ბადეში ამინოპეპტიდაზები (ERAPs))
- სიმსივნესთან ასოცირებული ანტიგენების დაკარგვა (მაგ. მალანომას უჯრედების დედიფერენციაცია)
- მოსალოდნელი (Shedding) განგამის ცილები (მაგ. NKG2D )



- გაზრდილი რეზისტენტობა იმუნური უჯრედისადმი (მაგ. გაზრდილი ექსპრესია FLICE-მსგავსი ინჰიბიტორული ცილების)
- ინჰიბიტორულ რეცეპტორებზე ლიგანდების ექსპრესია (მაგ. უჯრედში სიკვდილის ცილა 1 ლიგანდი 1 (PDL1); CD200 და ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენი E (HLA0E))

სიმსივნური უჯრედების მიერ იმუნოსუპრესორული მიკროგარემოს შექმნის გარე მექანიზმები:

- სუპრესორული უჯრედების ინფილტრაცია (მაგ. მარეგულირებელი T უჯრედების, მაკროფაგებისა და მიელოიდური სუპრესორული უჯრედები (MDSCs))
- იმუნური რეცეპტორების ინაქტივაცია
- საკვების ნივთიერებისა და ჟანგბადის წართმევა/ჩამორთმევა
- იმუნოსუპრესორული ციტოკინების სეკრეცია (მაგ. ტრანსფორმაციის ზრდის ფაქტორი  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), ინტერლეიკინ-10 (IL-10) და ვასკულალურ-ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF))

## 2.6. NK უჯრედების ზოგადი დახასიათება

NK უჯრედები ლიმფოიდური წარმოშობის უჯრედებია. პირველად მათი იდენტიფიცირება მოხდა 1975 წელს, როგორც ლიმფოციტების ქვესიმრავლე, რომელიც ზომით განსხვავდებოდა T და B ლიმფოციტებისგან. უჯრედების ციტოპლაზმური გრანულები შეიცავს პროტეოგლიკანებს, ცილა პერფორინს და გრანზიმს (პროტეაზა). NK უჯრედები ვრცელდება ლიმფოიდურ და არა ლიმფოიდურ ქსოვილებში, როგორცაა მაგლითად, სისხლი, ელენთა, ლიმფური კვანძი დ. ა. შ. NK უჯრედები არიან CD3-CD56<sup>+</sup> უჯრედების პოპულაცია. მისი აქტივაცია დამოკიდებულია ინვარიანტული რეცეპტორების გამააქტიურებელ და დამრგუნველ სიგნალებზე. ისინი მიეკუთვნება იმუნური დაცვის არასპეციფიურ ხაზს.

არ შეუძლია ანტიგენის შეცნობა სპეციფიურად. NK უჯრედები იმუნურ ზედამხედველობას ახორციელებენ ისეთ უჯრედებზე, რომლებსაც საკუთარი MHC მოლეკულა არ აქვთ. ამ უჯრედების ფუნქცია სიმსივნური ან ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების ამოცნობა და განადგურებაა, რასაც ახორციელებს ზედაპირზე ექსპრესირებული ორი სახის რეცეპტორით: კვლის მაინჯიბირებელი რეცეპტორი (KIR) და კვლის გამააქტიურებელი რეცეპტორი (KAR) . თუ KIR (გამოიცნობს MHC I კლასის მოლეკულას ) რეცეპტორი დაუკავშირდება შესაბამისს ლიგანდს, მაშინ სამიზნე უჯრედის კვლის ინჰიბირება განხორციელდება. იმ შემთხვევაში თუ სამიზნე უჯრედს კვლის ინჰიბირების რეცეპტორი დაკარგული ან შეცვლილი აქვს, მაშინ KAR-ის გააქტიურება მოხდება და შედეგად უჯრედი კვდება. თუ საკუთარ უჯრედზე KIR რეცეპტორის ლიგანდი გაქრა ან შეიცვალა, ეს ფაქტი დაკავშირებული შეიძლება იყოს ან ვირუსით ინფიცირებასთან ან სიმსივნურ ტრანსფორმაციასთან.

NK უჯრედს სამიზნე უჯრედის მოკვლა ანტისხეულდამოკიდებული ციტოტოქსიკურობითაც შეუძლია. აღნიშნულ შემთხვევაში NK უჯრედი უკავშირდება სამიზნე უჯრედს G/M კლასის იმუნოგლობულინით. ანტისხეულდამოკიდებულ უჯრედულ ციტოტოქსიკურობას NK უჯრედი ახორციელებს შემდეგნაირად : პირველ რიგში უნდა მოხდეს სიმსივნის ზედაპირზე სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტისხეულის დაკავშირება. მხოლოდ ამის შემდეგ ხდება NK უჯრედის შეკავშირება სიმსივნურ უჯრედთან, მაგრამ NK უჯრედის ზედაპირზე აუცილებლად უნდა ექსპრესირდეს ანტისხეულის Fc ფრაგმენტისადმი სპეციფიკური რეცეპტორი. ყოველივე ამის შემდეგ უფექტორული უჯრედიდან გამოიყოფილი ნივთიერებები მოქმედებს სიმსივნურ უჯრედებზე და ანადგურებს მას.

## 2.7.T უჯრედის ზოგადი დახასიათება

T ლიმფოციტის სახელწოდება უკავშირდება თიმუსს, სადაც ხდება პრე-T-უჯრედების დიფერენცირება T ლიმფოციტებად. T ლიმფოციტი შეიცნობს ანტიგენს გადამუშავებული სახით. მას შემდეგ რაც MHC მოლეკულა წარმოდგენს მას. T ლიმფოციტის მთავარ მარკერს წარმოადგენს CD3 (TCR) წარმოადგენს.

T ლიმფოციტი CD4 და CD8 მარკერის ექსპრესიის მიხედვით იყოფა განსხვავებულ პოპულაციებად. CD4 მარკერის მქონე უჯრედები - T ჰელპერები იმუნური პასუხის დამხმარის ან ინდუქტორის როლს ასრულებს, რაც შეეხება CD8 მარკერის მქონე უჯრედებს - T ციტოტოქსიურ უჯრედებს - ხასიათდებიან ციტოტოქსიური ბუნებით. CD4 უჯრედები ანტიგენს MHC II კლასის მეშვეობით გამოიცნობს, CD8 კი MHC I კლასის დახმარებით. ანტიგენტან სტიმულაციის შემდეგ CD4 T (  $T_H0$  ) უჯრედს შეუძლია ილ-2-ის სინთეზი. ხანგრძლივი აქტივაციური სიგნალის შემდეგ CD4 T უჯრედი დიფერენცირდება  $T_H 1$  ან  $T_H 2$  ლიმფოციტებად, რასაც განსაზღვრავს ციტოკინების პროფილი: მაგალითად, თუ მოხდება ილ-12 გამომუშავება, მაშინ იმუნური პასუხი წარიმართება  $T_H 1$  გზით, ხოლო თუ ილ-4, მაშინ  $T_H 2$  გზით.

CD 8 უჯრედები გამომუშავებული ციტოკინების მიხედვით იყოფიან  $T_c 1$  და  $T_c 2$  უჯრედებად.

## 2.8.NKT უჯრედების ზოგადი დახასიათება

მოცირკულირე T ლიმფოციტების მცირე ნაწილს NK უჯრედების მარკერიც აქვს. ასეთ უჯრედებს უწოდებენ NKT ლიმფოციტებს. წარმოადგენენ პერიფერიული სისხლის T უჯრედების მხოლოდ 0.1% . NKT უჯრედებზე მდებარეობას

## 2.9. T რეგულატორები

T რეგულატორული უჯრედები სიმსივნეებში ერთერთი მთავარი მარეგულიერებელია. სხვადასხვა სიმსივნეში ნანახია მათი მომატებული რაოდენობა. ამის მიზეზი სამი მთავარი მექანიზმია. პირველი CD4+CD25+Foxp3+Treg ანუ ბუნებრივად წარმოქმნილი Treg-ები ახდენენ სიმსივნის ინფილტრაციას. შემდეგ ამას მოსდევს ქემოკინური რეცეპტორის CCR4 და CCL22 ლიგანდის ექსპრესია ამ უჯრედებზე სიმსივნის ქსოვილში. მეორე, ზოგიერთი იმუნოკომპეტენტური უჯრედი MDSC-ები, DC-ები, მაკროფაგები და ნატურალური Treg-ები, ისევე როგორც თავად სიმსივნური უჯრედები ახდენენ CD4+Foxp3- უჯრედების მომწიფებას ე.წ. ინდუცირებულ Treg-ებად (Foxp3+) და/ან ილ-10-ის მაპროდუცირებელ Tr1 უჯრედებად (CD4+IL-10+Foxp3-) TGF-β და/ანილ-10-ის სეკრეციის გზით. მესამე, ცნობილია, რომ დისფუნქციური მიელოიდური უჯრედები სიმსივნური ქსოვილის შიგნით დამატებით ასტიმულირებს Treg-ების გამრავლებას. მნიშვნელოვანია ფაქტი, რომ ამ დროს მიმდინარეობს ჯვარედინი დიალოგი სიმსივნეში ნანახ სხვადასხვა იმუნოკომპეტენტურ უჯრედს შორის, ისევე როგორც იმუნურ და სიმსივნურ უჯრედებს ან თავად სიმსივნურ უჯრედებს შორის. ეს ჯვარედინი დიალოგები გვარწმუნებს, რომ სიმსივნური ქსოვილი რჩება იმუნომასუპრესირებელი უჯრედების, მაგალითად Treg-ების, თავშესაფრად.

## 2.10. სიმსივნის ანტიგენები

სიმსივნური ანტიგენები ექსპრესირდება სიმსივნურ უჯრედებზე და შეიცნობიან ნორმალურისაგან განსხვავებულობის გამო. უმეტესად სიმსივნური ანტიგენები ენდოგენურად სინთეზირებული მოლეკულებია და MHC I კლასის მოლეკულებით CD8+ T ლიმფოციტებს წარედგინება. ასეთი ანტიგენები შეიცავს ონკოგენების პროდუქტებს ან სიმსივნის სუპრესორი გენების, ან სხვა მუტანტურ გენებს, ან იმ

გენტა პროდუქტებს რომლებიც ნორმაში გაჩუმებულია, ან ნორმაზე მეტად ექსპრესირებული გენების პროდუქტები, ონკოგენური ვირუსების პროდუქტები, ონკოფეტალურ ანტიგენებს (ცილები რომლებიც ნორმაში მხოლოდ ემბრიოგენების დროს აქტიურდება) გლიცოლიპიდები და გლიკოპროტეინები. MHC II კლასით წარდგენილი ანტიგენები ჯერჯერობით კარგად შესწავლილი არ არის. ახალი ტექნოლოგიების განვითარებით შესაძლებელი გახდა ზოგიერთი მათგანის იდენტიფიცირება, თუმცა დამატებითი კვლევებია საჭირო.

ერთ სიმსივნეში შეიძლება მრავალი სამიზნე არსებობდეს, რომლის გამოყენებითაც ახალი თერაპიული მიდგომის შექმნა შეგვიძლია. მკერდის სიმსივნის შემთხვევაში ასეთი თხუთმეტამდე ცილაა. (სურ 11)

Potential targets for immunotherapy in breast cancer

Antigen [reference]	Expression (%)	Type	Response
p53 [7,8]	17	Mutational	Cellular
CEA [9]	50	Differentiation	Humoral and cellular
NY-BR-1 [10]	80	Differentiation	Humoral
HER-2/neu	30	Amplified/overexpressed	Humoral and cellular
MUC-1	80	Differentiation/mutational	Humoral
NY-BR-62 [10]	60	Amplified/overexpressed	Humoral
NY-BR-85 [10]	90	Amplified/overexpressed	Humoral
D52 [10]	60	Amplified/overexpressed	Humoral
Mammoglobin [11]	23	Amplified/overexpressed	Humoral and cellular
NY-ESO-1 [12]	24	Cancer-testis antigen	Humoral and cellular
MAGE-3 [12]	14	Cancer-testis antigen	Humoral and cellular
SCP-1 [12]	30	Cancer-testis antigen	Humoral
SSX-1 [13]	12	Cancer-testis antigen	Humoral
SSX-4 [13]	14	Cancer-testis antigen	Humoral
CT-7 [12]	30	Cancer-testis antigen	Humoral

*Abbreviations:* CEA, carcinoembryonic antigen; CT-7, cancer testis-7; NY-BR, New York Breast; NY-ESO, New York Esophagus; SSX, synovial sarcoma-x.

სურათი 11: პოტენციური სამიზნე მოლეკულები მკერდის სიმსივნის იმუნოთერაპიისთვის

## 2.11. CD8+ T უჯრედები და ანტისიმსივნიური იმუნიტეტი

ისტორიის მანძილზე, CD8+ T უჯრედების ანტისიმსივნიურ როლზეუფრო მეტი ყურადღება ეთმობოდა ვიდრე CD4+ T უჯრედებს. ეს რამდენიმე ფაქტთანაა დაკავშირებული: CD4+ T ლიმფოციტები აღიქვამენ მხოლოდ MHC II კლასით წარდგენილ ანტიგენებს. ამასთან უჯრედების უმრავლესობას მხოლოდ MHC I კლასი აქვს ექსპრესირებული. მეორე, CD8+ T უჯრედებს, ანტიგენის ამოცნობის შემდეგ, შეუძლიათ პირდაპირ მოკლან სიმსივნიური უჯრედებშიაპოპტოზის მექანიზმის ჩართვის გზით. ამ მექანიზმებს ჩვენ არ განვიხილავთ, თუმცა ისინი კარგადაა შესწავლილი და ბოლოს, უკეთესადაა შესწავლილი MHC I კლასით წარდგენილი ანტიგენები. MHC II კლასის ანტიგენები კი ჯერ კარგად გამოკვლეული არ არიან.

ფიქრობენ, რომ CD4+ T უჯრედები პირდაპირ არ არიან ჩართული ანტისიმსივნიურ იმუნიტეტში, თუმცა ანტიგენმაპრეზენტირებელი უჯრედების აქტივაციისა და MHC I კლასით ანტიგენის პრეზენტაციის გაძლიერების გზი, აძლიერებენ CD8+ T უჯრედულ პასუხს. ისინი ასევე გამოყოფენ იმუნური პასუხის გამაძლიერებელ ციტოკინებს, როგორცაა ილ-2.

## 2.12. CD4+ T უჯრედები, მათი როლი ანტისიმსივნიურ იმუნიტეტში

CD4+ T უჯრედების როლი ანტისიმსივნიურ იმუნურ პასუხში ჯერ კიდევ საკამათოა. ვარაუდობენ, რომ CD4+ T უჯრედებს შეუძლიათ თავად ამოიცნონ სიმსივნიური უჯრედების ზედაპირზე MHC II კლასის მოლეკულებით ექსპრესირებული სიმსივნიური ანტიგენები. თუმცა უკანასკნელი მონაცემების მიხედვით სიმსივნიური უჯრედების პირდაპირი ამოცნობა სიმსივნიურ ანტიგენსპეციფიკური CD4+ T უჯრედების მიერ ყოველთვის სასარგებლო არ არის. მაგალითად, ბოლოდროინდელი კვლევებით დადგინდა, რომ CD4+ T უჯრედები სიმსივნიური ანტიგენის ამოცნობის შემდეგ თავდაპირველად გამოყოფს TNF მოლეკულებს მელანომაში. TNF-მა

შესაძლოა ლოკალური იმუნოსუპრესია გამოიწვიოს და გააუარესოს CD8+ T უჯრედების ეფექტორული ფუნქციები.

### 2.13. MHC II კლასი და იმუნოთერაპია

ზემოთხსენებული მრავალი მექანიზმის მიხედვით, ანტისიმსივნურ იმუნიტეტში მონაწილე CD4+ T უჯრედების აქტიურობა დამოკიდებულია ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მიერ სიმსივნური უჯრედის ფაგოციტოზის და მათი ანტიგენების MHC II კლასით პრეზენტაციის უნარზე. საკმაოდ იშვიათად ხდება, რომ სიმსივნურმა უჯრედებმა MHC II კლასით თავად წარუდგენონ ანტიგენი პირდაპირ გააქტიურებულ CD4+ T უჯრედებს. აქედან გამომდინარე, ორი მიდგომა არსებობს CD4+ T უჯრედების გასააქტიურებლად. ყველაზე მარტივი მიდგომა ადჰეზიური მოლეკულების აფრეგულაციაა, რაც გახანგრძლივებულ პრეზენტაციას უზრუნველყოფს ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მხრიდან. მეორე მიდგომა გულისხმობს სიმსივნურ უჯრედებზე MHC II კლასის მოლეკულების ექსპრესიის ზრდას. ეს მიდგომა ჯერჯერობით არ გამოუცდიათ *in vivo*, თუმცა ჩატარებულია ინექციები, რომელშიც გამოიყენეს ხელოვნურად შეცვლილი სიმსივნური უჯრედები, რომლებიც MHC II კლასს ექსპრესირებდა. თავგებში, რომლებსაც შეუყვანეს დასხივებული ეს უჯრედები, უფრო ძლიერი იმუნური პასუხი აღიძრა იგივე სიმსივნეზე. ეს მიგნებები სამომავლოდ საიმედო შედეგებს გვპირდება სიმსივნის ვაქცინების შემუშავებაში.

### 2.14. MHC II კლასის აფრეგულაცია

MHC II კლასის მოლეკულებს მალალი პოლიმორფიზმი ახასიათებთ, ამის გამო ამ ცილების პირდაპირი ტრანსფუზია არაპრაქტიკულია სიმსივნის საწინააღმდეგო ვაქცინის შესაქმნელად. არსებობს კიდევ ორი ალტერნატიული მეთოდი MHC II კლასის მოლეკულების ექსპრესიის ზრდის მისაღწევად MHC II კლასის არ მქონე

უჯრედებში. პირველი მეთოდი გულისხმობს IFN $\gamma$  -ს შეყვანას, რასაც MHC II კლასის მომატებულ ექსპრესიას იწვევს. მეორე, უფრო ეფექტური მიდგომა მოიცავს იმ გენების აქტივაციას, რომლებიც II კლასის სინთეზზე პასუხისმგებელი. ამ მეთოდით MHC II- უჯრედები MHC II+ ხდებიან. ზოგიერთ სიმსივნეში, მაგალითად მწვავე მიელოიდური ლეიკემია (AML), უჯრედები MHC II+ არიან, თუმცა ზედაპირზე არ ექსპრესირებენ ზოგიერთი გენის (CIITA პრომოტორი) მეთილირების გამო და მისი დემეთილირებით შესაძლებელია MHC II კლასის ექსპრესიის აღდგენა.

### 3. ნანოტექნოლოგიები

#### 3.1. მაგნიტური ნანონაწილაკები

ნანომედიცინა განსაკუთრებულ იმედებს იძლევა სიმსივნის მკურნალობის საქმეში. ვარაუდობენ, რომ შესაძლებელი გახდება ქიმიოთერაპიაზე უფრო ეფექტური მკურნალობის ჩატარება. ქიმიოთერაპიის დროს ჯანმრთელი უჯრედებიც ზიანდება მისი ტოქსიკური ეფექტების გამო.

მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენება ერთერთი იმედისმომცემი მიმართულებაა სიმსივნის მკურნალობის ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდში. გამოკვლეულია ტემპერატურის მატება მაგნიტური ნანონაწილაკების სხვადასხვა დოზის შემთხვევაში მკერდში არსებულ სიმსივნურ არეში და ნაჩვენებია, რომ ტემპერატურის მატება ლოკალიზირებულია სიმსივნურ არეში.

ბოლო წლებში სუპერპარამაგნიტური თვისებების მქონე ნანომატარებლებმა (მნნწ) პოტენციური გამოყენების დიდი იმედები ჩასახა მაგნიტურ ბიოგანცალკეების, წამლისა და გენის დამისამართებელი მიწოდების, უჯრედის მონიშვნის, მყარი სიმსივნის ჰიპერთერმიული მკურნალობისა და მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფიის (მრტ)



კონტრასტული აგენტების მიმართულებით. წამლისა და გენის მაგნიტური მიწოდების ნაწილის ტემპები, როგორც ჩანს, პერსპექტიული ინსტრუმენტებია კიბოს ქიმიოთერაპიისთვის და გენური თერაპიისთვის სიმსივნის ადგილას მათი განსაკუთრებული ქცევის გამო, რომლის წყალობით მცირდება სისტემური განაწილება და ეცემა წამლის საჭირო დოზის მნიშვნელობა. მეორეს მხრივ, მნწ-ები შეიძლება წარმოადგენდეს მრტ-ის კონტრასტულ აგენტებს, რაც ხდის მათ მძლავრ ინსტრუმენტად ერთდროულად მოახდინოს დაავადებული ქსოვილების დიაგნოსტიკა და თერაპია.

მაგნიტური ნაწილაკები შესაძლოა კონუგირებული იყოს ქიმიოთერაპიულ პრეპარატთან, ან ანტისხეულთან, რომელიც დამიზნებულია სიმსივნესპეციფიურ მოლეკულებზე. მკერდის სიმსივნის შემთხვევაში HER2-სპეციფიკური ანტისხეულისა და მაგნიტური ნაწილაკების კომბინაცია გამოიყენება. სიმსივნეში ლოკალიზაციის შემდეგ შესაძლოა სკრინინგი მოვახდინოთ, ან ჰიპერთერმიით გავანადგუროთ სიმსივნე მაგნიტური ველის მოქმედებით.

კლინიკრი კვლევებით ნაჩვენებია კომბინირებული თერაპიის უპირატესობა მონოთერაპიასთან შედარებით, ამიტომ ამ მკურნალობის ახალი რეჟიმის გამოყენებით, შესაძლოა მოხერხდეს თერაპიის ეფექტურობის მაქსიმიზაცია და გვერდითი ეფექტების მინიმუმამდის შემცირება.

მაგნიტურ ნაწილაკებს, მაგალითად  $Fe_3O_4$  (მნწ- $Fe_3O_4$ ), შესწევთ პრეპარატის დამისამართებულად მიტანის უნარი და ამით მისი ეფექტურობის გაზრდა. იმისათვის, რომ გვერდი ავარიდოთ იმუნურ რეაქციებს ზემოქმედებას ნაწილაკების მიმართ, მნწ-ები უნდა შეიფუთოს ჰიდროფილური ბიოთავსებადი მაკრომოლეკულებით, კერძოდ PEG (პოლი ეთილენ გლიკოლი)-ით, რაც მიაწვდის კოლოიდურ სტაბილურობას ბიოლოგიურ სითხეში და დააქვეითებს იმუნური სისტემის მიერ მათ ამოძირკვას. ამასთანავე, მნწ-ების პეგულირებამ შეიძლება გააქტიუროს შემდგომი ფუნქციონალიზაცია თვითდამიზნებით და/ან თერაპიული აგენტებით.

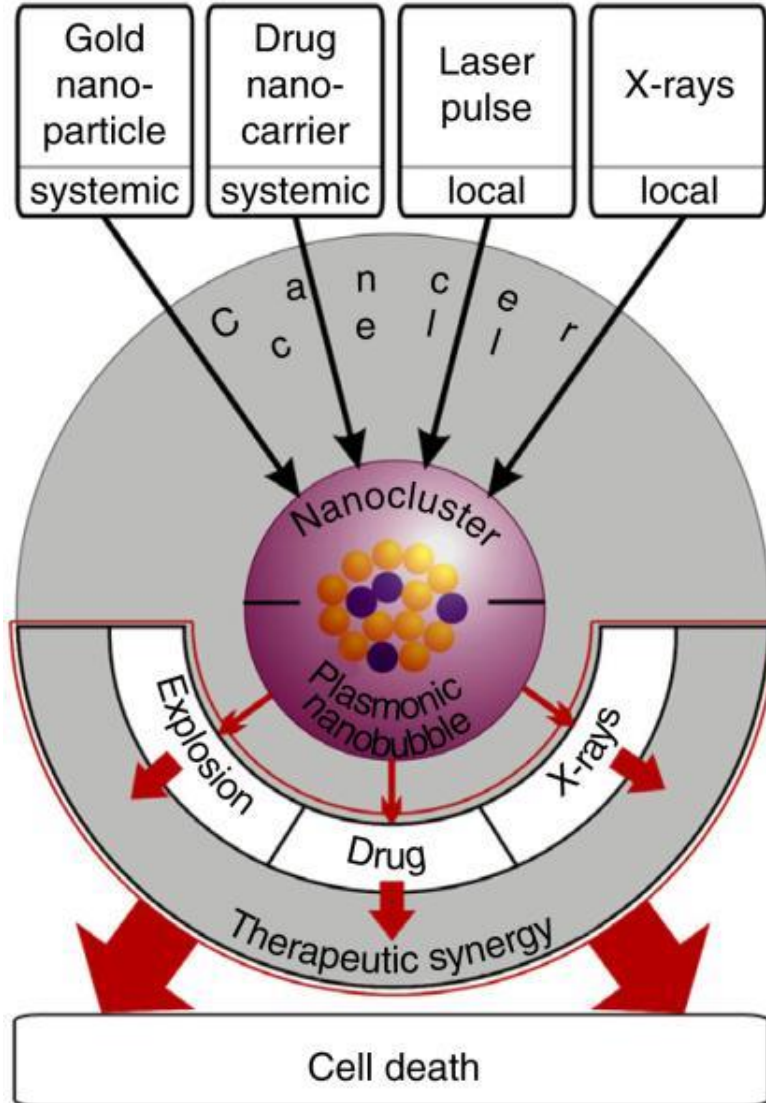
წინა წლებში კომბინირებული თერაპიული საშუალებებით ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა გარკვეული დადებითი შედეგები და განაპირობა შემდგომი კვლევების გაგრძელება მათი, სიმსივნის თერაპიული მეთოდების სამედიცინო არსენალში ჩართვის მიზნით.

### 3.2. ოქროს ნაწონაწილაკები - „კვადრაპეტიკა“

ზოგიერთი განსაკუთრებით აგრესიული კიბოები, გამოირჩევიან ქიმიო- და რადიოთერაპიისადმი მაღალი გამძლეობით. აქედან გამომდინარე, მათი მკურნალობა განსაკუთრებით ძნელია, გადარჩენის შანსი კი – დაბალი. უფრო მეტიც, თუკი სიმსივნე ჩაზრდილია არასიმსივნურ ქსოვილებში, ქირურგიული ჩარევით შეიძლება ვერ მოხერხდეს სიმსივნის ქსოვილების მთლიანად ამოკვეთა. სწორედ ამიტომ ძალიან მნიშვნელოვანია ისეთი ინოვაციური თერაპიის განვითარება, რომელიც არსებულ მკურნალობის მეთოდს გააძლიერებს და ჯანმრთელ ქსოვილებს ზიანს არ მიაყენებს.

კვლევა, რომელიც ჩატარდა რაისის უნივერსიტეტის მეცნიერების მიერ, გამოავლინა მისი მაღალი ანტისიმსივნური პოტენციალი ცხოველებში. მეთოდი უმკლავდება რეზისტენტულ კიბოსაც, რომელზეც ჩვეულებრივი წამლები არ მოქმედებს. ტექნოლოგიას „კვადრაპეტიკა“ უწოდეს და უკვე არსებულ ოთხ კლინიკურად დადასტურებულ მეთოდს აერთიანებს სასიკვდილო კომბინაციაში, რომელსაც შეუძლია მოძებნოს და გაანადგუროს სიმსივნური უჯრედები, ხოლო გარშემო მდებარე სხვა ქსოვილები უვნებელი დატოვოს. კვლევა გამოქვეყნდა სამედიცინო ჟურნალში „Nature Medicine“.

ამის მისაღწევად რაისის უნივერსიტეტში წამლები, კოლოიდური ოქროს ნაწონაწილაკები, მოკლე ლაზერული პულსები და იქს-სხივები გააერთიანეს ერთ ახალ სისტემაში, რომელიც აძლიერებს ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის მოქმედებას სიმსივნურ უჯრედებზე.



სურ. 12. კვადრაპეტიკის პრინციპები: ოთხი კომპონენტის - ოქროს ნანონაწილაკის, ინკაფსულირებული წამლის, დაბალენერგიული ლაზერის პულსისა და X გამოსხივების კომბინაცია.

„კვადრაპეტიკას“ კიბოს თერაპიული პარადიგმა გადააქვს მასალიდან – წამლებიდან ან ნანონაწილაკებიდან – მექანიკურ მოვლენებამდე, რომლებიც მოქმედებენ ბრძანების მიხედვით მხოლოდ კიბოს უჯრედებში. კიდევ ერთი სტრატეგიული ინოვაცია არის ამჟამინდელი მაკროთერაპიის გაერთიანება მიკრომკურნალობასთან. ქირურგია, ქიმიოთერაპია და რადიაციული თერაპია კიბოს უჯრედებში გადაინაცვლებს.

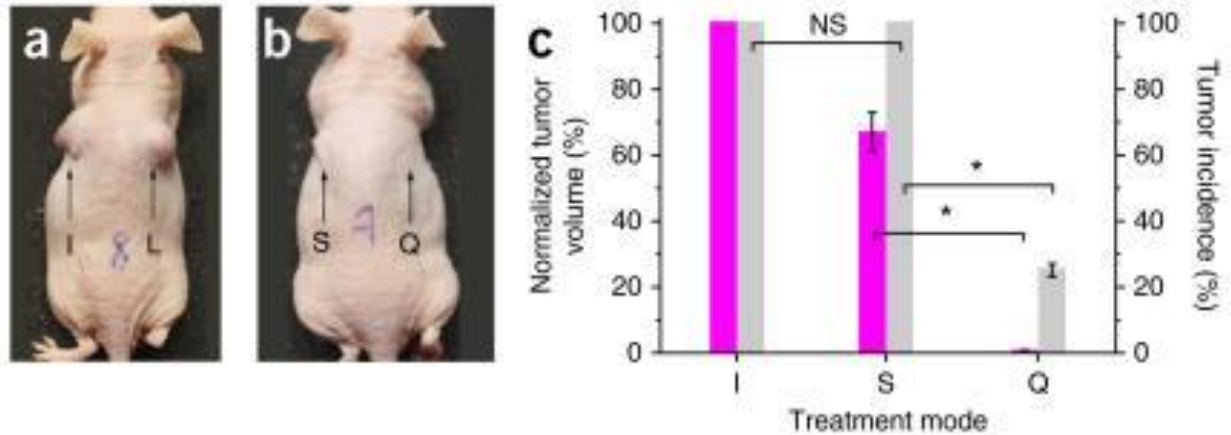
თერაპია რამდენიმე სხვადასხვა კომპონენტისგან შედგება. თავდაპირველად კიბოს კლინიკურად დადასტურებულ წამალს ემატება ანტისხეულები, რომელთა სპეციფიკური

სამიზნეა სიმსივნური უჯრედები. შემდეგ შეყავთ კოლოიდური ოქროს ნანონაწილაკები, რომლებსაც ასევე აქვთ დამატებული ანტისხეულები. ხდება მათი თავმოყრა და აკუმულირება სამიზნე უჯრედებში. ეს ნანოკლასტერები უმოქმედონი არიან, სანამ არ მოხდება მათი გააქტიურება ლაზერული პულსებით ან რადიაციით.

თერაპიის მესამე ფაზაა თითქმის ინფრაწითელი ლაზერული პულსის მიმართვა სიმსივნეზე, რაც იწვევს სითხის აორთქლებას და პლაზმონური ნანობუმტების აფეთქებას. შედეგად ეს ნანობუმტები მექანიკურად ანადგურებენ უჯრედებს და ქიმიოთერაპიული წამლის დოზებს აძლიერებენ, რაც იმას ნიშნავს, რომ უფრო ნაკლები მოცულობის კიბოს წამლების გამოყენებაა შესაძლებელი. საბოლოოდ ხდება მცირე დოზის იქს-სხივების რადიაციის მიმართვა სიმსივნისკენ.

კიბოს იმ უჯრედებში, რომლებიც თავდაპირველ შეტევას გადაურჩებიან, ნანონაწილაკების აფეთქება მნიშვნელოვნად აძლიერებს როგორც ქიმიოთერაპიულ წამლებს, ისე რადიაციას. სამივე მოვლენა – უჯრედების მექანიკური განადგურება, ინტრაცელულარული წამლის შეყვანა და რადიაციის ზრდა – ხდება მხოლოდ სიმსივნურ უჯრედებში და არ ვნებს ჯანმრთელ უჯრედებს. გამძლე სიმსივნური უჯრედების უმეტესობას კლავს ამ კომპონენტების ინტრაუჯრედული სინერგია და ის მოვლენები, რომლებიც უჯრედებში ვითარდება ამ მეთოდის შედეგად. სინერგიამ ექსპერიმენტში აჩვენა კიბოს უჯრედებზე სტანდარტული ქიმიორადიაციის თერაპიული ძალის 17-ჯერ ზრდა.

როცა სისტემა თავგებში გამოიცადა აგრესიულ, ქიმიოთერაპიისადმი გამძლე თავისა და კისრის სიმსივნეებზე, იმდენად ეფექტური აღმოჩნდა, რომ წამლების კლინიკური დოზებისა და იქს-სხივების მხოლოდ 2-6% იყო საჭირო. თანაც სიმსივნის მოცილება მოხდა ერთ კვირაში, ახლომდებარე ნორმალური ქსოვილები კი ხელუხლებელი დარჩა.



სურ. 13. კვადრაპეკტივით მკურნალობის შედეგები. (a,b) სიმსივნური მოდელები. I) ინტაქტური HN31 უჯრედები. S) ქემორადიაციული თერაპიით დამუშავებული უჯრედები. L) PBN- დამუშავებული უჯრედები. Q) კვადრაპეკტივით დამუშავებული უჯრედები. C) სიმსივნის ზრდის მაჩვენებლები.

მიუხედავად იმისა, რომ კვლევაში მხოლოდ თავისა და კისრის სიმსივნეები გამოიკვლიეს, მკურნალობის ეს მეთოდი უნდა მიესადაგოს კიბოს სხვადასხვა ვარიანტებს. მკვლევარები თანამშრომლობენ სხვა ინსტიტუტებთან, რათა კიდევ უფრო განავითარონ ეს იმედისმომცემი შედეგები და კლინიკური ცდები უკვე ადამიანებზე დაიწყო.

#### 4. დასკვნა

ამრიგად, თანამედროვე მედიცინაში ჩნდება ახალი მიმართულებები და მუშავდება ახალი ხედვები სიმსივნის სამკურნალოდ. ტექნოლოგიური განვითარება გვამძლევს საშუალებას დავხვეწოთ ძველი და შევქმნათ ახალი თერაპიები. იმუნოთერაპია, ისევე როგორც ნანონაწილაკების გამოყენება იმედისმომცემი მიმართულებებია, რომლებიც ონკოლოგიაში სულ უფრო ხშირად იქნება გამოყენებული.

## 5. გამოყენებული ლიტერატურა

1. *Update on immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematologic and solid malignancies.* **Vallet, S., Witzens-Harig, M., Jaeger, D. and Podar, K.** 2012, *Expert Opin Pharmacother*, pp. 13: 473-494, 2012.
2. *Lenalidomide in solid tumors.* **Segler, A. and Tsimberidou, A. M.** 2012, *Cancer ChemotherPharmacol*, pp. 69: 1393-1406.
3. World Health Organization. [Online] 2015. <http://www.who.int/cancer/en/>.
4. *Effect of Epigenetic Modification and Immunomodulation on Murine Prostate Cancer and Dendritic Cells.* **Sulek, J., et al.** 2015, *Prostate Cancer: Basic Research III*, pp. MP55-17.
5. *Activation and Protection of Dendritic Cells in the Prostate Cancer Environment.* **Georgi Guruli, Mark L. Jordan.** 2011 , U.S. Army Medical Research and Materiel Command Fort Detrick, pp. 212-306.
6. *Cancer immunotherapy via dendritic cells.* **Karolina Palucka, Jacques Banchereau.** April 2012, *Nature Reviews Cancer* , pp. 265-277.
7. *CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy.* **Simone Mocellin, Donato Nitti.** 2013, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, pp. 187–196.
8. **Joeri J. Pen, Joeri. L. Aerts, Thérèse Liechtenstein, David Escors, Karine Breckpot.** *Manipulating Immune Regulatory Pathways to Enhance T Cell Stimulation.* Brussels : Science, Technology and Medicine open access publisher, 2014.
9. *Regulatory T cells in cancer.* **Mougiakakos D1, Choudhury A, Lladser A, Kiessling R, Johansson CC.** 2010;, *Advances in Cancer Research*, pp. 107:57-117.
10. *Prostate-specific membrane antigen association with filamin A modulates its internalization and NAALADase activity.* **Anilkumar G1, Rajasekaran SA, Wang S, Hankinson O, Bander NH, Rajasekaran AK.** 2003 , *Cancer Research*, pp. 15;63(10):2645-8.
11. **Abbas and Lichtman.** *Cellular and molecular immunology.* Philadelphia : Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2015.
12. *The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity.* **Pardoll DM, Topalian SL.** 1998, *Current Opinion in Immunology* , pp. 588-94.

13. *How do CD4+ T cells detect and eliminate tumor cells that either lack or express MHC class II molecules?* **Ole Audun Werner Haabeth, Anders Aune Tveita, Marte Fauskanger, Fredrik Schjesvold, Kristina Berg Lorvik, Peter O. Hofgaard, Hilde Omholt, Ludvig A. Munthe, Zlatko Dembic, Alexandre Corthay.** 2014, *Frontiers in Immunology*, pp. 150-230.
14. *Aberrant Expression of MHC Class II in Melanoma Attracts Inflammatory Tumor-Specific CD4+ T-Cells, Which Dampen CD8+ T-cell Antitumor Reactivity.* **Marco Donia, Rikke Andersen, Julie W. Kjeldsen, Paolo Fagone, Shamaila Munir, Ferdinando Nicoletti, Mads Hald Andersen, Per thor Straten, Inge Marie Svane.** 2015, *Cancer Research*, pp. 75(18):3747-59.
15. **Chamuleau.** CD4+ T cells and antitumor immunity. *Wikipedia.* [Online] 2006. [https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B\\_T\\_cells\\_and\\_antitumor\\_immunity](https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B_T_cells_and_antitumor_immunity).
16. **Qiu.** [Online] 1999. [https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B\\_T\\_cells\\_and\\_antitumor\\_immunity](https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B_T_cells_and_antitumor_immunity).
17. **Chamuleau.** [Online] 2006. [https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B\\_T\\_cells\\_and\\_antitumor\\_immunity](https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B_T_cells_and_antitumor_immunity).
18. **Perussia, Trincheiri and.** [Online] 1985. [https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B\\_T\\_cells\\_and\\_antitumor\\_immunity](https://en.wikipedia.org/wiki/CD4%2B_T_cells_and_antitumor_immunity).
19. **Dieter Kabelitz and Stefan H.E. Kaufmann.** *Methods in Microbiology - (Vol 32).* Berlin : Elsevier science ltd, 2000.
20. *CIITA methylation and decreased levels of HLA-DR in tumour progression.* **N. Iizuka, M. Oka.** 2004, *British Journal of Cancer*, p. 91(4): 813.
21. *A Comparative Study on the In Vitro Effects of the DNA Methyltransferase Inhibitor 5-Azacytidine (5-AzaC) in Breast/Mammary Cancer of Different Mammalian Species.* **Harman RM, Curtis TM, Argyle DJ, Coonrod SA, Van de Walle GR.** 27002722, s.l. : *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2016. 10.1007/s10911-016-9350-y.
22. *Azacytidine-induced tumorigenesis of CHEF/18 cells: correlated DNA methylation and chromosome changes.* **Harrison JJ, Anisowicz A, Gadi IK, Raffeld M, Sager R.** s.l. : *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1983 , Vols. 80(21):6606-10. 6195661 .

23. *5-Azacytidine/Azacitidine*. **Martens, UM, ed.** ISBN 978-3-642-01222-8., Heidelberg : Springer, 2010, Vol. Small molecules in oncology.Recent Results in Cancer Research, pp. 159–170. doi:10.1007/978-3-642-01222-8.
24. *Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine*. . **Stresemann, C.; Lyko, F.** doi:10.1002/ijc.23607, s.l. : Int. J. Cancer, 2008, Vols. 123 (1): 8–13. PMID 18425818.
25. *Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies*. **Kotla, V., Goel, S., Nischal, S., Heuck, C., Vivek, K., Das, B. and Verma, A.:** 2: 36, s.l. : J Hematol Oncol, 2009.
26. *lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellularcytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells*. **Wu, L., Adams, M., Carter, T., Chen, R., Muller, G., Stirling, D., Schafer, P. and Bartlett, J.B.** 14: 4650-4657, s.l. : Clin Cancer Res, 2008.
27. *Lenalidomide enhances anti-myeloma cellular immunity*. **Luptakova, K., Rosenblatt, J., Glotzbecker, B., Mills, H., Stroopinsky, D., Kufe, T., Vasir,B., Arnason, J., Tzachanis, D., Zwicker, J. I., Joyce, R. M., Levine, J. D., Anderson, K. C., Kufe, D.and Avigan,.** 62: 39-49, s.l. : Cancer Immunol Immunother, 2013.
28. *Intraosseous injection of RM1 murine prostate cancer cells promotes rapid osteolysis and periosteal bone deposition*. **N. Patrick McCabe, Maria Madajka, Amit VasANJI, and Tatiana V. Byzovacorresponding** . Issue 5, s.l. : Clin Exp Metastasis, 2010 , Vol. Volume 25.
29. *Induction of protective immunity to RM-1 prostate cancer cells with ALVAC-IL-2/IL-12/TNF-alpha combination therapy*. **Grant JF1, Iwasawa T, Sinn HW, Siemens DR, Griffith TS, Takacs EB, Ratliff TL.** 119(11):2632-41., s.l. : Int J Cancer, 2006.
30. *Cancer modeling in the modern era: progress and challenges*. **Terry Van Dyke, Tyler Jacks.** Issue 2, s.l. : Cancer review, 2002, Vol. Volume 108. p135–144.
31. *Mouse models of cancer*. **Cheon DJ, Orsulic S.** s.l. : Annu Rev Pathol, 2011, Vols. 6:95-119. doi: 10.1146/annurev.pathol.3.121806.154244..
33. *How do CD4+ T cells detect and eliminate tumor cells that either lack or express MHC class II molecules?* .
34. Shastri, N., Nagarajan, N., Lind, K. C. & Kanaseki, T. Monitoring peptide processing for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Curr. Opin. Immunol.* 26, 123–127 (2014).



35. Landsberg, J. et al. Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation. *Nature* 490, 412–416 (2012)

36. Schlecker, E. et al. Metalloprotease-mediated tumor cell shedding of B7-H6, the ligand of the natural killer cell-activating receptor NKp30. *Cancer Res.* 74, 3429–3440 (2014).